Aus der Abteilung Allgemeine Neurologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Dichgans
der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

Einfluss der Leuchtdichte auf die diagnostische Treffsicherheit der visuell evozierten Potentiale bei der Multiplen Sklerose

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WILLY KOCH
aus Waiblingen

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0037

Aus der Abteilung Allgemeine Neurologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Dichgans
der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

Einfluss der Leuchtdichte auf die diagnostische Treffsicherheit der visuell evozierten Potentiale bei der Multiplen Sklerose

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WILLY KOCH
aus Waiblingen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. J. Dichgans
2. Berichterstatter:	Frau Professor Dr. E. Aulhorn

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinen Eltern

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. J. Dichgans
für die freundliche Überlassung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Ch. Diener
für dessen freundliche Unterstützung,die er mir jeder-
zeit zukommen ließ.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau G.Schmidt, die
mir beim Schreiben dieser Arbeit sehr behilflich war.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Problemstellung	1
1. 1.	VEP - visuell evozierte Potentiale	1
1. 2.	Kurzer historischer Überblick über die diagnostischen Schwierigkeiten bei der Multiplen Sklerose	1
1. 3.	Pathologische Anatomie	2
1. 4.	Historischer Überblick über die Entwicklung der visuell evozierten Potentiale	3
1. 5.	VEP in der Diagnostik der Multiplen Sklerose	5
1. 6.	VEP als diagnostisches Verfahren bei anderen Erkrankungen des ZNS	8
1. 7.	VEP-ähnliche Methoden als diagnostische Hilfe bei Multipler Sklerose	9
1. 8.	Problemstellung	10
2.	Änderungen des VEP bei Variation der Reiz- und Ableitparameter	11
2. 1.	Lichtintensität	11
2. 2.	Kontrast	12
2. 3.	Retinale Reizareale und Elektodenposition	12
2. 4.	Kästchengröße	14
2. 5.	Refraktionsanomalien und Fixation	15
2. 6.	Reizfrequenz	15
2. 7.	Pupillenweite	16
2. 8.	Adaptationszustand der Retina	16
2. 9.	Einfluß der Wellenlänge des Reizlichtes auf das VEP	16
2.10.	Einfluß von Aufmerksamkeit und externen Störreizen auf das VEP	17
2.11.	Drogen und Wärme	18
2.12.	Alter	18

3.	Methode	19
3.1.	Reizverfahren	19
3.2.	Geräte	21
4.	Statistische Testverfahren	25
4.1.	Student-t-Test	25
4.2.	Friedmann-Test - zweifache Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben	25
4.3.	Multiple Vergleiche abhängiger Stichproben nach Wilcoxon und Wilcox	26
4.4.	Hotelling-Test (einfache multivariante Varianzanalyse)	26
5.	Nomenklatur und Auswertung	27
6.	Versuchspersonen und Normalwerte	29
6.1.	Gesunde Versuchspersonen	29
6.2.	Patienten	29
6.3.	Normalwerte (ohne Filter)	31
7.	Ergebnisse	32
7.1.	VEP bei Normalpersonen	32
7.1.1.	Latenzen und Amplituden bei Sb-Stimulation	32
7.1.2.	Latenzen und Amplituden bei StSt-Stimulation	35
7.1.3.	Rangvarianzanalyse und multiple Vergleiche der VEP bei Filterwirkung	39

7.2.	Ergebnisse bei Patienten	41
7.2.1.	Ergebnisse für Latenz und Amplitude in Sb und StSt	41
7.2.2.	Latenzen und Amplituden bei Sb-Stimulation	44
7.2.3.	Latenzen und Amplituden bei StSt-Stimulation	50
7.2.4.	Rangvarianzanalyse und multiple Vergleiche der VEP-Amplitude im StSt	58
7.2.5.	VEP-Ableitungen weiterer 20 MS-Patienten im StSt bei Filter D=1,0 und D=0	59
7.3.	Untersuchung der VEP-Ergebnisse auf Unterschiede zwischen Normalpersonen und MS-Patienten	60
7.3.1.	Prüfung auf ungleiche Latenzverzögerung zwischen Normalpersonen und MS-Patienten bei Filtereinsatz im Sb und StSt	60
7.3.2.	Wirkung der Leuchtdichteminderung des VEP auf Amplituden bei Sb- und StSt-Stimulation bei Normalpersonen und MS-Patienten	67
7.3.3.	Vergleich der Summen von Latenz und Amplitude des rechten und linken Auges	71
7.3.4.	Vergleich der interocularen Differenz von Latenz und Amplitude bei Kontollpersonen und MS-Patienten bei Sb- und StSt- Stimulation	77
7.3.5.	Vergleich zwischen Patienten-Augen mit normalen Sb-Latenzen bei Filter D=0 und solchen mit pathologisch verlängerten Sb-Latenzen bei Filter D=0 in Sb- und StSt-Stimulation	83
7.3.6.	Häufigkeit pathologischer Latenzen bei verschiedenen Filterdichten	89
7.3.7.	Vergleich der Regressionskoeffizienten für die Leuchtdichte - Latenzfunktion im Bereich zwischen Filter D=0 und D=1,0	90

8. Diskussion 93

9. Anhang (Tabellen) 103

10. Zusammenfassung 110

11. Literaturverzeichnis 111

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. VEP - visuell evozierte Potentiale

Visuell evozierte Potentiale (VEP) entstehen durch Applikation adäquater Reize im optischen System. Diese Lichtenergie erfährt im Stratum Neuroepitheliale der Retina, das aus Stäbchen-und Zapfenzellen besteht, eine Umwandlung in Nervenimpulse. Diese werden mit einer Latenz von ca. 30 msec im Nervus Opticus zum optischen Kortex, dem Sulcus calcarinus, dem Gebiet der primären Sehwahrnehmung, geleitet. Durch die Erregung dieses kortikalen Anteils wird ein elektrisches Potential generiert, das mit Hilfe von EEG - Elektroden, die extracraniell am Hinterkopf angebracht sind, abgeleitet und gemessen werden kann. Um die dabei erzeugten Potentiale unabhängig von der nicht Reiz korrelierten Spontanaktivität des EEG aufzeichnen zu können, wird eine größere Anzahl von evozierten Potentialen abgeleitet und durch einen Mittelwertbildner (Averager) gemittelt. Die Anwendung dieses Verfahrens erweitert die Möglichkeit der Diagnose verschiedener neurologischer Erkrankungen beträchtlich. Ganz besonders hilfreich hat sich das VEP bei der Diagnose der Multiplen Sklerose erwiesen.

1.2. Kurzer historischer Überblick über die diagnostischen Schwierigkeiten bei der Multiplen Sklerose

Der klinische Verlauf der Multiplen Sklerose mit der Vielgestaltigkeit der Symptome, die nahezu alle anderen Erkrankungen des ZNS imitieren können, erschwert eine frühe Diagnose dieser Erkrankung.
Cruveilhier (1835) und Carswell (1838) beschrieben ungefähr zur selben Zeit, unabhängig voneinander, zum ersten Mal die morphologischen Veränderungen der Multiplen Sklerose. Cruveilhier sprach von "sclérose en taches, en iles par masses disseminées".

Die Symptomtrias Nystagmus, Intensionstremor und skandierende Sprache, die Charcot 1832 als ein für die Multiple Sklerose spezifisches Erscheinungsbild postulierte (1865), wurde bald ihrer Bedeutung enthoben, als sich herausstellte, daß dies nur ein Teilaspekt dieser Erkrankung, nämlich die durch den Befall des Kleinhirns hervorgerufenen Koordinationsstörungen, darstellte.
Marburg (1936) hielt die temporale Abblassung der Papillen, fehlende Bauchhautreflexe und spastische Lähmungen für MS-spezifische Zeichen.
Heute kennt man als Prädilektionsstellen für die Erkrankung folgende Anteile des ZNS: Sehnerven, Hirnstamm besonders die Brücke mit den Augenmuskelkernen, das Kleinhirn und die Kleinhirnstiele, die Pyramidenbahnen, der Boden des IV Ventrikels und die Hinterstränge. Die Hirnrinde, die Stammganglien und das Rückenmarksgrau sind seltener betroffen (Poeck, 1978).
Klinisch bieten die Patienten häufig folgende Symptome: Retrobulbärneuritis (die oft ein erstes Zeichen der Erkrankung ist), Augenmuskelparesen, zerebelläre Ataxie und Intensionstremor, Hypästhesien, Parästhesien, Nystagmus, ferner Sprachstörungen, Blasenstörungen, Schwindel und Lagesinnstörungen sowie spastische Paresen.

1.3. Pathologische Anatomie

Bei der Multiplen Sklerose kommt es zum Untergang der Schwannschen Zellen die isolierend die Axone der Dendriten mit Myelin umgeben. Deshalb ist vorwiegend die weiße Substanz des ZNS betroffen.
Bei der neuropathologischen Untersuchung sieht man auf der Schnittfläche wahllos verstreut die Entmarkungsherde (Plaques) die makroskopisch als unterschiedlich große, graue, graubraune oder frische graurote Flecken imponieren.
Bei der Entmarkung kommt es zunächst zu einer noch reversiblen rötlichen Schwellung und Auflockerung der Markscheiden. Die bei Untergang auftretenden lipoiden Zerfallspro-

dukte werden von Mikrogliazellen zu Neutralfetten abgebaut und die reaktive Wucherung der faserbildenden Makroglia (Astozyten) bewirkt im Sinne einer Narbe, durch kernarmes Gewebe eine Defektheilung.

1.4. Historischer Überblick über die Entwicklung der visuell evozierten Potentiale

Die Bedeutung der elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden als objektive Funktionsprüfung akustischer, optischer und sensibler Sinnesreize im ZNS ist unbestritten und hat mit der Entwicklung neuer und empfindlicher Ableite- und Informationsverarbeitungssysteme stetig an Bedeutung zugenommen.
Nachdem Berger 1929 zum ersten Mal die Technik der Elektroenzephalographie beschrieben hatte, war in den folgenden Jahren aufgefallen, daß nach Lichtreizen der occipitale alpha-Rhytmus durch Potentiale kontaminiert wurde, die mit der Frequenz der Lichtreize korrelierten (Adrian 1934).
Cruikshank (1937) leitete zum ersten Mal visuell evozierte Potentiale (VEP) ab, die sie durch eine Modifikation der Elektroenzephalographie gewann. Die bei den ersten Versuchen durch unstrukturierte stroboskopische Blitzreize evozierten Potentiale, die eine Reaktion auf eine Leuchtdichteänderung darstellten, konnten von der spontanen EEG-Aktivität kaum unterschieden werden (Cobb 1952).
Erst durch die Einführung elektronischer Mittelwertbildner (Averager) gelang es Dawson 1954 die nur einige Mikrovolt hohen Potentiale von der Hintergrundsaktivität von EEG und EMG hervorzuheben. Wegen der gleichbleibenden Latenz und Form der Potentiale war es möglich durch Aufsummieren des Antwortpotentials evozierte Potentiale über den entprechenden kortikalen Arealen abzuleiten (Cobb, 1960; Richey et al., 1971; Halliday et al., 1972).
Eine Weiterentwicklung der stroboskopischen Blitzreize, die, im Gegensatz zu den modernen Verfahren auch bei op-

tischer Medientrübung (Katarakt) einsetzbar sind und der inzwischen eingeführten stroboskopisch illuminierten strukturierten Reizmuster (Harter 1970) stellen die Musterumkehrreize (Pattern Reversal) dar. Dabei werden die Kästchen eines Schachbrettmusters (Sb) alternierend hell und dunkel. Die Musterumkehr erfolgt durch ein rotierendes Spiegelsystem, rotierende Polaroidfilter oder mit Hilfe von zwei Diaprojektoren (Spekreijse et al., 1966; Cobb et al., 1967; Halliday et al., 1972a 1973a; Asselman et al., 1975; Regan et al., 1976 ; Mastaglia et al., 1976a,b, 1977; Matthews et al., 1977). Der Vorteil dieser Methode ist, daß bei gleichbleibender, mittlerer Leuchtdichte nur noch lokal begrenzte, durch die Kästchengröße vorbestimmte Areale der Retina durch Kontraständerungen stimuliert werden. Die inter- und intraindividuelle Varianz von Latenz und Amplitude kann dadurch vermindert werden (Kelsey, 1973). Außerdem zeigte sich, daß die Abhängigkeit von der Leuchtdichte bei strukturierten Reizen geringer ist als bei Lichtblitzen (MacKay 1973). In letzter Zeit werden zur Darbietung der Schachbrettmuster Fernsehmonitore eingesetzt (Bornstein 1975; Arden et al., 1977; Hennerici et al., 1977; Diener 1980).

Neben der Methode des aufsummierten, transienten Einzelreizes gibt es noch eine grundsätzlich andere Technik zur Evozierung visueller Potentiale, das sogenannte Steady-State-Verfahren (StSt) (Mackay et al., 1973; Halliday, 1978). Dabei handelt es sich um einen repititiven Reiz mit sinusförmig moduliertem Licht konstanter mittlerer Leuchtdichte und Modulationsamplitude. Das Antwortpotential entspricht der sinusförmigen Reizfrequenz oder einer harmonischen Vielfachen (Milner et al., 1974). Die Auswertung von Latenz (gemessen wurde die Phasendifferenz zwischen Reiz und Antwort) und Amplitude mittels Fourier-Analyse (Regan, 1972 ; 1976 ; 1977; Diamond, 1977) ist gegenüber den oben beschriebenen Verfahren sehr aufwendig (Regan, 1977). Die höchsten VEP-Amplituden können mit Reizfrequenzen im Bereich des Alpha-Rhythmus (8-10 Hz) und,

allerdings weniger effektiv, mit einer Reizfrequenz zwischen 45 und 60 Hz erreicht werden (Milner et al., 1974).

1.5. VEP in der Diagnostik der Multiplen Sklerose

Die Diagnose einer Multiplen Sklerose kann mit Sicherheit nur gestellt werden, wenn der Beweis für einen disseminierten Befall des ZNS erbracht werden kann. Dies ist im Anfangsstadium oder bei rein spinalem Verlauf der Erkrankung oft schwierig. Hier hat sich das VEP als hilfreich erwiesen, da die Sehnerven in vielen Fällen frühzeitig in den Krankheitsprozeß einbezogen werden (Lowitzsch et al., 1976) wenn entsprechende klinische Symptome noch fehlen. Zur Generierung normaler visuell evozierter Potentiale ist die Unversehrtheit des Auges, des Sehnerven und des visuellen Kortex erforderlich. Wird in diesem System ein pathologischer Prozeß manifest, so verändern sich Latenz, Amplitude oder Form der abgeleiteten Potentiale. So werden Visusstörungen, wie sie z.B. bei Katarakt oder Hornhauttrübungen vorkommen, in erster Linie die Amplitude vermindern, wohingegen die Latenzen kaum beeinflußt werden (Arden et al., 1973). Optikusschädigungen durch Demyelinisierung verlängern die Latenzen der ersten positiven Zacke des VEP. Dies konnte schon mit stroboskopischen, unstrukturierten Stimuli gezeigt werden (Richey et al., 1971; Namerow und Enns, 1972).
Treffsicherer und beständiger (wegen geringerer Varianz) sind die Ergebnisse nach Schachbrettmusterstimulation (Behrmann et al., 1972; Halliday, 1972a,b; Arden, 1973; Milner et al., 1974; Asselman et al., 1975). Mit dieser Methode ist es möglich,auch klinisch inapparent verlaufende Entmarkungen im Nervus Opticus nachzuweisen (Halliday et al., 1972 ; Asselman et al., 1975; Dorfmann et al., 1979). So kann häufig der Nachweis eines zweiten supraspinalen Entmarkungsherdes erbracht werden.
Über die Persistenz der verlängerten Latenzen gibt es unterschiedliche Aussagen. Einige Arbeitsgruppen fanden

die Latenzen zehn Jahre nach klinisch vollständiger Remission einer Retrobulbärneuritis oder eines Entmarkungsvorganges noch unverändert verlängert (Halliday et al., 1972a,b; 1973 ; Behrman et al., 1972; Milner et al., 1974; Arden, 1973; Wildberger, 1976). Andere beobachteten nach eingetretener Remission teilweise eine Verkürzung, selten eine Normalisierung der Latenzen. Bei erneuten Schüben der Erkrankung verlängerten sich die Latenzen wieder (Asselman et al., 1975; Matthews et al., 1979a). Die bisher publizierten Trefferquoten für die Anzahl pathologischer VEP bei verschiedenen Stadien der Multiplen Sklerose sind unterschiedlich (siehe Tab. 1).

	sichere MS	wahrscheinl. MS	mögliche MS
Halliday et al. (1973a)	97 %	100 %	92 %
Asselman et al. (1975)	84 %	83 %	21 %
Lowitzsch et al. (1976)	82 %	60 %	65 %
Mastaglia et al. (1976a)	83 %	33 %	33 %
Matthews et al. (1977)	75 %	58 %	38 %
Hennerici et al. (1977)	81 %	67 %	43 %
Diener (1980)	81 %	70 %	38 %

Tabelle 1: Pathologisch verlängerte Latenzen der VEP (in %) nach Schachbrettstimulation entsprechend den Kriterien der Stadieneinteilung für MS-Patienten nach McAlpine (1972)

Die verschiedenen Ergebnisse sind wohl auf die unterschiedlichen, nicht standardisierten Stimulationsverfahren- und Geräte zurückzuführen. Daher gibt es bisher auch keine allgemein gültigen Normalwerte (siehe Tab. 2)

	Stimulation	Reiz-Kontrast	Latenz P1 AM (s) (msec)
Halliday et al. (1973a)	Spiegel	55%	103,8 (4,3)
Asselman et al. (1975)	Spiegel	97%	90,5 (4,3)
Lowitzsch et al. (1976)	Spiegel	82%	103,8
Matthews et al. (1977)	Spiegel	74%	100,5 (4,8)
Hennerici et al. (1977)	TV	98%	102,5 (2,9)
Cant et al. (1978)	Spiegel	78%	104,5 (5,1)
Diener (1980)	TV	99%	107,6 (5,4)

Tabelle 2: Verwendete Reizmustergeräte, Kontrast des Reizmuster und Latenzmittelwerte für gesunde Versuchspersonen für die Sb- Stimulation. (AM = arithmetisches Mittel, S = Standardabweichung)

Die klinische Anwendung der Steady-State-Methode hat sich bisher, wegen der bei der Auswertung auftretenden Schwierigkeiten, die Phasenbeziehung zwischen Reiz und visuell evoziertem Potential zu bestimmen und der großen interindividuellen Varianz nicht durchsetzen können. Milner et al. (1974) zeigten eine pathologische Zunahme der Phasendifferenz bei Patienten mit Retrobulbärneuritis im mittleren Phasenbereich (13-25 Hz), aber keiner dieser Patienten wies verlängerte Latenzen im oberen Phasenbereich (45-60 Hz) auf. Regan et al. (1976a) fanden, daß die Latenzen im

Steady-State-Verfahren schon in einem Stadium der Multiplen Sklerose verlängert, waren in dem die Sukkzessivwahrnehmung nach dem 2-Lampen-Test (Heron et al., 1974) noch nicht beeinträchtigt wurde, während das evozierte Potential beim Pattern Reversal mit einer Verzögerung im 2-Lampen-Wahrnehmungstest zusammen auftrat. Auch bei spinalem Verlauf der Multiplen Sklerose konnten verlängerte Phasendifferenzen nachgewiesen werden (Regan et al., 1976a). Die Streuung der Normalwerte im StSt war so groß, daß bei einer rechts und links gleichmäßig vergrößerten Phasendifferenz nicht mit Sicherheit bestimmt werden konnte, ob es sich um einen pathologischen Wert handelte oder um einen Normalwert der im oberen Bereich der Varianz gelegen war (Duwaer et al., 1978). Ein Vorteil dieser Methode ist, daß selbst nach stundenlanger Ableitung keine Adaptationseffekte bei den Probanden festgestellt werden konnten (Regan 1968).

1.6. VEP als diagnostisches Verfahren bei anderen Erkrankungen des ZNS

Eine Verzögerung der Latenzen der visuell evozierten Potentiale erlaubt nur die Aussage, daß möglicherweise ein Leitungsblock oder eine Demyelinisierung vorliegt. Die Verlängerung der Latenzen, beziehungsweise die Verringerung der Amplituden, finden sich keineswegs nur bei Retrobulbärneuritis oder Multiplen Sklerose. So beschreiben Halliday et al. (1976) Amplitudenreduktionen, Latenzverzögerungen oder nicht mehr auswertbare VEP's in einer Studie über Kompressionssyndrome des Nervus Opticus bei 18 von 19 Patienten. Halliday et al. (1972) fanden Verzögerungen bei ischämischer Neuropathie des Opticus, Amblyopie, Glaukom und spinocerebellärer Degeneration. Visuell evozierte Potentiale eigenen sich gut zur Verlaufskontrolle von Zentralskotomen, (Blumhardt et al., 1978) zur Objektivierung kortikaler Blindheit (Bodis-Wollner 1977) und zur Sicherung funktioneller Blindheit

(Behrmann, 1969). Feinsod et al. (1976) und Trojaborg et al. (1973) leiteten bei Patienten mit Sehstörungen nach frontalem Schädel-Hirntrauma pathologische VEP's ab, die sich im Verlauf der Genesung wieder normalisierten. Weiterhin finden sich Angaben in der Literatur über pathologische VEP's nach Applikation von Diazepam und Cabramazepin (Holder et al., 1975). Bei Epileptikern wurden Amplitudensteigerungen beschrieben (Lazarus, 1974b). Bei Patienten die an Chorea Huntington erkrankten, wurden vergrößerte Amplituden gemessen (Ellenberger et al., 1978). Untersuchungen von Trojaborg et al. (1973) zeigten, daß die Prognose beim Koma besser war, wenn noch visuelle Potentiale abgeleitet werden konnten.

1.7. VEP-ähnliche Methoden als diagnostische Hilfe bei Multipler Sklerose

Im Bestreben eine zuverlässige Methode zur Erfassung von krankhaften Veränderungen der Sehbahnen zu finden, wurden neben den bereits bekannten Methoden eine Reihe anderer Techniken beschrieben.
Pulfrich (1922) beschrieb ein Verfahren, bei dem durch Vorsetzen eines Graufilters vor ein Auge und die Beobachtung eines Pendels die Leitungsverzögerung eines Auges qualitativ gemessen werden kann. Das Wheatstone-Stereoskop, bei dem das Prinzip des Pulfrich-Pendels angewandt wurde, brachte gegenüber dem VEP keine Vorteile (Rushton 1975). Jist et al. (1978) fanden nahezu gleichwertige Ergebnisse zwischen der verbesserten Pulfrich-Methode und dem VEP.

Der 2-Lampen-Test von Heron et al. (1974) und die Doppellichtblitze von Galvin et al. (1976) brachten gegenüber dem VEP keine Vorteile und fanden deshalb bis jetzt auch keine klinische Anwendung.
Nilsson (1978) stimulierte die Retina mit Leuchtdioden (LED). Er beschrieb eine höhere Trefferrate bei MS-Patienten im Stadium II und III (nach der Stadieneinteilung von McAlpine) als bei einer Reizung mit Schachbrettmuster.

1.8. Problemstellung

Nachdem Wist et al. (1978) mit ihrer psycho-physischen Methode zur Erkennung von interokulären Latenzdifferenzen beschrieben hatten, daß bei MS-Patienten häufig schon das Vorsetzen eines Graufilters geringer Dichte genügt, um beträchtliche Latenzdifferenzen zu erzeugen, wollten wir versuchen, die Trefferrate der visuell evozierten Potentiale bei Multipler Sklerose durch Variation der Leuchtdichte des Reizmusters zu erhöhen.

2. Änderungen des VEP bei Variation der Reiz- und Ableiteparameter

Latenz und Amplitude der visuell evozierten Potentiale werden durch zahlreiche Parameter modifiziert. Dabei zeigt sich aber, daß die Latenzen, ungeachtet der verschiedenen Laborbedingungen, eine größere Kontinuität aufweisen, als die Amplituden (Kuhnt, 1967; Vaughan, 1964; Aunon et al., 1977). Bei den Untersuchungen von Kayed et al. (1978) war die Streuung der Amplituden sogar so groß (5µV - 35µV), daß eine aussagekräftige Untersuchung der Amplituden gar nicht möglich war. Aunon et al. (1977) zeigten, daß die Vergleichswerte von Personen, die in fünf verschiedenen Laboratorien ermittelt wurden, um mehr als das doppelte des Mittelwertes variierten. Sie führten das auf die unterschiedlichen Arbeitsweisen der Laboratorien zurück, die mit verschiedenen Stimulations-, Aufzeichnungs- und Analysemethoden arbeiteten. Auch Matthews et al. (1977) kamen bei der Diskussion der unterschiedlichen Werte verschiedener Autoren zu dem Ergebnis, daß die Differenzen der Resultate hauptsächlich durch technische Unterschiede zustande gekommen waren.

2.1. Lichtintensität

Die Reizintensität beeinflußt Latenz und Amplitude des VEP. Beide Parameter stellen eine lineare Funktion zum Logarithmus der Leuchtdichte des Reizes dar. Dabei verhalten sich die Latenzen umgekehrt proportional zum Logarithmus der Lichtintensität. Die Amplituden steigen proportional mit zunehmender Leuchtdichte an (Cobb et al., 1960; Creutzfeld et al., 1967; Kuhnt, 1967; DeVoe et al., 1968; Halliday et al., 1973b; Pastrnakova et al., 1977; Parry-Jones et al., 1979).

2.2. Kontrast

Neben der Lichtintensität beeinflußt auch der Kontrast Latenz und Amplitude des VEP. Bei abnehmendem Kontrast verkleinert sich die Amplitude der visuell evozierten Potentiale, gleichzeitig wird die Latenz größer. Spekreijse et al. (1977) erreichten in ihrer Studie eine Sättigung der Amplituden ab einem Kontrast von 30%.
McKay et al. (1973) demonstrierten eine deutliche Latenzverzögerung und Amplitudenminderung bei Abnahme des Kontrastes.

2.3. Retinale Reizareale und Elektrodenposition

Die Lage des Fixationspunktes auf der Reizfläche modifiziert vor allem die Form des VEP's. Bei Gesichtsfelduntersuchungen ergab die Reizung der unteren Retinahälfte eine Potentialumkehr im Vergleich zu der oberen Retinahälfte (Halliday et al., 1970; Michael et al., 1971). Lehmann et al. 1976a, 1976b, 1977 und 1979 zeigten im Gegensatz dazu, daß bei Reizung der oberen Retinahälfte signifikant kürzere Gipfellatenzen und größere Amplituden aufgezeichnet wurden, als dies bei Erregung der unteren Retinahälfte der Fall gewesen war. Ferner wurde beobachtet, daß die Amplituden und Latenzen der Antwortpotentiale der unteren Retinahälfte weniger konstant und damit auch weniger brauchbar waren. Rossini et al. (1979) fanden eine signifikant größere Empfindlichkeit der fovealen visuell evozierten Potentiale bei MS-Patienten im Vergleich zu diffusen Lichtblitzreizen, bei denen auch die Peripherie der Retina mitgereizt wurde. Als hypothetische Erklärung dieser Ergebnisse wurde die ungleiche Verteilung der Zapfen und Stäbchen zwischen der unteren und oberen Retinahälfte angegeben.
Die Form des VEP bei einer visuellen Stimulation hängt aber nicht nur von der Lokalisation der retinalen Reiz-

fläche sondern auch von der Anordnung der Ableitelektroden über dem Kortex ab. So haben sich bei Reizung der oberen oder unteren Retinahälfte Elektrodenanordnungen in der Mittellinie des Hinterkopfes am besten bewährt, um gut auswertbare Antwortpotentiale ableiten zu können (Lehmann, 1976b; Lazarus, 1974a; Halliday et al., 1970). Zwischen bipolaren Ableitungen mit zwei aktiven Elektroden und monopolaren Ableitungen mit einer aktiven Elektrode in der Mittellinie des Hinterkopfes und mit einer Referenzelektrode an der Stirn, am Ohrläppchen oder am Mastoid konnten keine signifikannten Unterschiede in Latenz und Amplitude des VEP festgestellt werden (McKay et al., 1976). Bei getrennter Stimulation der temporalen und nasalen Gesichtsfelder durch Schachbrett-Muster (Sb) und Ableitung der Antwortpotentiale durch Elektroden occipital rechts und links der Mittellinie, waren die Ergebnisse bei monopolarer Ableitung besser reproduzierbar (Blumhardt et al., 1977a). Barrett et al. (1976) fanden bei Halbfeldreizung und monopolarer Ableitung das größte Antwortpotential ipsilateral und ein triphasisches Potential auf der kontralateralen Seite, während mit einer bipolaren Ableitung über der kontralateralen Occipitalregion große, gut ausgeprägte Potentiale abgeleitet werden konnten (siehe auch Shagass et al., 1976 und Halliday et al., 1972c). Die aufgrund der anatomischen Verhältnisse nicht erwartete Präferenz der ipsilateralen Seite wurde darauf zurückgeführt, daß zwar ein Potential kontralateral erzeugt, dieses aber dann zur ipsilateralen Seite projeziert wird (Blumhardt et al., 1977b und 1978; Holder, 1978). Diese topographischen Eigenarten gewinnen bei der Diagnostik von Gesichtsfelddefekten an Bedeutung, da Störungen der VEP-Potentiale nur über den Hemisphären, nicht aber über der Mittellinie auftreten (Blumhardt et al., 1978).

2.4. Kästchengröße

Die Größe der Kästchen im Reizmuster beeinflußt Amplitude, Form und Latenz der abgeleiteten Potentiale. Spekreijse et al. (1977) erreichten bei einer Kästchengröße von 20 Bogenminuten die größten Amplituden bei kleinstmöglichen Latenzen. Die Potentialform war bei einer Größe der Bildelemente von unter 5 Bogenminuten so aufgesplittert, daß eine eindeutige Identifizierung der Peaks nicht mehr möglich war. Dies entspricht auch dem Resultat von Siegfried (1975), der optimale Potentiale bei fovealer Stimulation im Bereich von 8-25 Bogenminuten erreichte und Harter (1970), der bei 30 Bogenminuten die größten Potentiale ableitete. Bei retinaler Projektion der Reizmuster ausserhalb der Fovea centralis findet Harter (1970) in seiner Untersuchung maximale Amplituden bei einer Quadratgröße von 50 Bogenminuten bis 1 Grad. In dieser Untersuchung zeigte sich auch der schwindende Einfluß der Konturen bzw. der Kästchengrößen in den peripheren Netzhautbereichen. DeVoe et al. (1968) vermuten, daß das VEP in erster Linie die Funktion der Fovea repräsentiert.
In der Praxis hat sich eine Gesamtfeldgröße des Reizareals von 15 mal 12 Grad bei einer Quadratgröße von 1 Grad am besten bewährt (Diener, 1980). Dies wird auch von Milner et al. (1974) bestätigt, der im StSt-Verfahren zu optimalen Resultaten bei einer Kästchengröße von 50 Bogenminuten gekommen war. Die Form des zur Reizdarbietung verwandten Schirmes hat keinen Einfluß auf das VEP (Lehmann et al., 1977). Mit dieser Kästchengröße (1 Grad) können auch visuell evozierte Potentiale bei Patienten mit Visusminderungen abgeleitet werden.

2.5. Refraktionsanomalien und Fixation

Die optischen Medien haben auf die Qualität der visuell evozierten Potentiale einen großen Einfluß. Ist durch Refraktionsanomalien eine scharfe Abbildung der Schachbrettmuster in der Fovea centralis nicht mehr gewährleistet, so verringert sich die Amplitude (Harter and White, 1968; Lehmann et al., 1976a). Die Abhängigkeit der VEP von der Sehschärfe untersuchten auch Halliday et al. (1973b). Sie fanden eine hohe Korrelation zwischen Visus und Amplitude, aber keine Korrelation zwischen Visus und Latenz. So können Befunde auch bei einem Visus von 0,2 bedingt verwendt werden (Diener 1980). Allerdings konnten Arden et al. (1973) und Fenwick et al. (1977) bei schlechter Fixation auch eine Latenzverzögerung bzw. eine Amplitudenverminderung beobachten. Diese Beeinträchtigung wird bei blitzevozierten Potentialen nicht beobachtet. Hier können selbst bei einer Katarakt zuweilen noch auswertbare Potentiale erzeugt werden.

2.6. Reizfrequenz

Bei höheren Reizfrequenzen (>6Hz) tritt eine sinusförmige Überlagerung der Potentiale ein, die der Reizfrequenz oder ihrer harmonischen Vielfachen entspricht. Die Latenz des zu bewertenden Kurvengipfels ist abhängig von der Frequenz und Analysemethode. Mit Zunahme der Frequenz (Flickerstimulation) beschreibt Huber (1978) eine zum Logarithmus der Frequenz lineare Amplitudenreduktion. Regan (1971) beschreibt bei StSt-Stimulation ein Amplitudenmaximum bei 10 Hz, ein Minimum zwischen 25 Hz und 40 Hz und ein zweites, nicht so ausgeprägtes Maximum von 45 Hz bis 60 Hz.

2.7. Pupillenweite

Die Pupillenweite regelt die auf die Netzhaut fallende Lichtmenge und beeinflußt bis zu einem gewissen Grad die visuell evozierten Potentiale. Bergamini et al. (1965) fanden bei Normalpersonen mit maximaler Pupillendilatation nach Atropinisierung ein initiales Ansteigen der Amplituden die jedoch später, bei gleichbleibender Pupillenweite, wieder kleiner wurden. Dieser Effekt soll nach Vorstellung des Autors durch Adaptation zustande kommen. Einen statistisch signifikanten Einfluß der Pupillenweite auf das visuell evozierte Potential konnte nicht gefunden werden.

2.8. Adaptationszustand der Retina

Der retinale Adaptationszustand und die zentralnervöse Adaptation, die psychophysisch gut untersucht sind, haben auch auf das visuell evozierte Potential Einfluß. Kuhnt (1967) beobachtet bei Dunkeladaption eine Verkürzung der Gipfellatenzen um wenige Millisekunden. Die Amplituden zeigen im skotopischen Bereich nach längerer Adaptation eine geringe Größenzunahme. Diese Amplitudenzunahme im skotopischen Bereich wird auch von Fujimura (1975) bestätigt. Adams et al. (1969) finden im skotopischen Bereich nach zweistündiger Adaptationszeit einen Purkinje-Shift (Änderung der spektralen Empfindlichkeit der Retina).

2.9. Einfluß der Wellenlänge des Reizlichtes auf das VEP

Adams et al. (1969) zeigten, wie oben erwähnt, eine veränderte Spektralsensitivität nach vollständiger Dunkeladaptation der Probanden. Dagegen untersuchte Laue (1961) den Einfluß energieäquivalenter Lichtreize verschiedener Spektralbereiche auf Veränderungen von Latenz und Wellen-

form der visuell evozierten Potentiale bei Versuchspersonen mit einem unauffälligen ophthalmologischen Befund. Solange die Lichtenergie konstant blieb, änderten sich die VEP-Parameter nicht.
Regan (1968) fand bei mittleren Reizfrequenzen von 13 Hz bis 25 Hz weniger eine Korrelation der VEP-Potentiale zur Lichtintensität, als viel eher zur Spektralfarbe des Reizes. Auch Monnier (1952) untersuchte die spektrale Empfindlichkeit der visuell evozierten Potentiale und fand eine große Sensitivität im Bereich der Wellenlänge 625 nm (rot-orange). Dies bestätigen auch Shipley et al. (1965).
DeVoe et al. (1968) kamen auf Grund ihrer Untersuchung zu dem Schluß, daß das VEP hauptsächlich auf eine Reizung der zentralen Retinaareale zurückzuführen ist, da die spektrale Empfindlichkeit der visuell evozierten Potentiale mit der psychophysischen, photopischen Sensibilitätskurve der Fovea centralis korreliert.

2.10. Einfluß von Aufmerksamkeit und externen Störreizen auf das VEP

Die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen bei der Reizapplikation hat Einfluß auf die gemessene kortikale Antwort (Müller, 1961; Gracia-Austt et al. 1964). Gleichzeitige sensible oder akustische Reize bewirken eine Zunahme der Latenz und eine Abnahme der Amplitude der visuell evozierten Potentiale. Eisenhardt et al. (1971) fanden bei Kindern Amplitudensteigerung des VEP, wenn bei der Stimulation reizkorrelierte Lidschläge erfolgten. Die Latenz wurde nicht verändert. Akustische Reize, Armbewegungen und Augenbewegungen sollen nach Straub et al. (1977) keinen Einfluß auf die Latenz haben, wohingegen die Amplitude verändert wird.

2.11. Drogen und Wärme

Holder et al. (1975) stellten eine Zunahme der Latenz bei 11 Versuchspersonen fest, die entweder Carbamacepin oder Diazepam eingenommen hatten. Bei Diazepam trat zusätzlich eine Amplitudenerhöhung auf.
Eine Wärmesteigerung des Körpers bewirkt eine signifikante Amplitudenverringerung bei demyelinisierenden Krankheitsprozessen. Die Latenz wird durch Wärme nicht alteriert. Diesen Vorgang erklärt man sich durch eine erniedrigte kritische Temperatur, die einen Leitungsblock bei demyelinisierten Axonen bewirken kann (McDonald, 1974; Matthews et al., 1979b).

2.12. Alter

Der Myelinisierungsprozess ist bei Säuglingen noch nicht beendet. Das bewirkt in der VEP-Ableitung eine verlängerte Latenz. Erst nach ungefähr 5 Monaten sind die Potentiale mit denen der Erwachsenen vergleichbar. Demgegenüber verändern sich nach dem 60. Lebensjahr, vermutlich durch degenerative Prozesse bedingt, die visuellen Potentiale im Sinne einer Latenzverlängerung wieder (Weinmann et al., 1965; Spekreijse, 1978). Es wurden dabei Latenzverzögerungen bis zu 10 msec gemessen (Celesia et al., 1977).

3. Methode

3.1. Reizverfahren

Es wurden zwei verschiedene Reizverfahren zur Evozierung visueller Potentiale verwendet: Neben transienter Schachbrettreizung wurde die StSt-Reizung (8,3 Hz) benutzt. In beiden Versuchsanordnungen wurde ein Schachbrettmuster mit schwarzen und weißen Quadraten gewählt, das auf einem TV-Schirm dargeboten wurde. Bei einer Seitenlänge der einzelnen Quadrate von 3,2 cm und einem Abstand von 180 cm vom Auge der untersuchten Person zum Bildschirm wurde die Größe der retinalen Abbildung festgelegt. Die einzelnen Quadrate erscheinen so unter einem Blickwinkel von einem Grad pro Seitenlänge. Damit erreicht man auch bei parafovealer Reizung die größte VEP-Amplitude (Harter and White, 1968). Der ganze Bildschirm, mit einer diagonalen Abmessung von 61 cm, erschien unter einem Blickwinkel von 15 Grad mal 12 Grad. Die weißen Felder des Schachbrettmusters hatten eine Leuchtdichte von 72 cd/m^2, die schwarzen Felder besaßen eine Intensität von 0,5 cd/m^2. Daraus ergibt sich ein Kontrast von C = 99%, der damit weit im Sättigungsbereich von C = 30% nach Spekreijse et al. (1977) gelegen ist. Der Kontrast ist definiert als

$$C = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}}$$

die mittlere Leuchtdichte ist definiert als

$$C = \frac{L_{max} + L_{min}}{2}$$

Bei der transienten Schachbrettstimulation (Sb) wurde mit einer Frequenz von 0,8 Hz gereizt. Das entspricht einem Bildwechsel in 1,28 sec. Die Dauer der Analysezeit war auf 500 msec. begrenzt und begann jeweils bei einem Bildwechsel. Zur Auswertung wurden 64 Einzelableitungen

aufsummiert, gemittelt und aufgezeichnet.
Bei der Steady-State-Stimulation (StSt) betrug die Reizfrequenz 8,3 Hz, was einem Bildwechsel von 0,12/sec entspricht. Es wurde wieder mit einem Zeitfenster von 500 msec gearbeitet und 64 Einzelpotentiale für die Ermittlung der VEP aufsummiert. Um die Auswertung der Latenz der sinusförmigen Potentiale einfacher zu gestalten, wurde der Averager mit jedem fünften Bildwechsel getriggert. Dadurch konnte auf die komplizierte Fourier-Analyse zur Ermittlung der Phasenverschiebung bzw. zur Ermittlung der Latenzen verzichtet und diese direkt abgemessen werden.

Die Messungen wurden in einem abgedunkelten Raum durchgeführt, um maximale Potentialamplituden zu erhalten und Beleuchtungsvariationen des Raumes zu vermeiden. Die Probanden saßen in einem Stuhl mit Kopfstütze und Armlehnen vor dem Monitor. Sie wurden aufgefordert, sich so bequem wie möglich hinzusetzen und sich zu entspannen. Während der Ableitung mußten sie eine Markierung in der Mitte des oberen Bildschirmrandes mit einem Blickwinkel von 0,3 Grad fixieren. Dadurch wurde neben der oberen Retinahälfte noch die Fovea centralis mitgereizt, wodurch optimale Potentiale abgeleitet werden konnten (Milner et al., 1972). Zwischen den Messungen wurde auch eine kleine Lampe angeschaltet um die graphische Aufzeichnung der gemessenen Kurve überwachen zu können. Durch diese intermittierende Beleuchtung wurde eine Dunkeladaptation der Probanden verhindert.

Die Potentiale wurden mit einer monopolaren Elektrodenanordnug abgeleitet. Dabei wurde die aktive bzw. die differente Elektrode ca. 4 cm oberhalb der Protuberantia occipitalis externa in der Mittellinie des Schädels angebracht. Die indifferente Elektrode wurde am linken Ohr befestigt. Das rechte Ohr diente zur Erdung. Die entsprechenden Hautareale wurden mit Alkohol entfettet und die Haftstelle der differenten Elektrode zusätzlich von störendem Haar befreit. Als Elektroden fanden Grass-Teller-

elektroden mit Goldbeschichtung und einem Durchmesser von 10 mm Verwendung. Die Haftung auf der Haut und zugleich einen geringstmöglichen Übergangswiderstand gewährleistete EC-2 Elektrodenpaste.

Gemessen und ausgewertet wurde im Schachbrettverfahren Latenz und Amplitude von P1 und im Steady-State-Verfahren Latenz und Amplitude von P1, P2 und P3 (siehe Abb.2). Sowohl bei den gesunden Personen, als auch bei den MS-Patienten wurde das rechte und linke Auge einzeln mit und ohne Neutralfilter der visuellen Reizung ausgesetzt. Das Gegenauge wurde jeweils abgedeckt.

3.2. Geräte

Der Versuchsaufbau bestand aus einem Monitor zur Sichtbarmachung bzw. Darbietung der visuellen Reize, einem Bildmustergenerator, Verstärkeranlagen für die abgeleiteten Potentiale, einem Averager (Mittelwertsbildner), einem 2-Kanal Oszilloskop und einem x-y Plotter mit dem die Potentiale auf Millimeterpapier aufgezeichnet werden konnten (siehe Abb.1).
Zur Darbietung der visuellen Reize wurde ein Industriemonitor der Firma Bosch mit der Bezeichnung T61 BC9A eingesetzt. Die Bildschirmdiagonale beträgt bei diesem Gerät 61 cm. Um Kontrast und Helligkeit konstant halten zu können, wurden die entsprechenden Drehknöpfe des Gerätes in einer bestimmten Stellung fixiert.
Ein Bildmustergenerator der Firma Grundig mit der Typenbezeichnung Pal Farbgenerator FG5 erzeugte das Videosignal für das Reizmuster, das dem Monitor zugeleitet wurde. Mit dem Videosignal für das Reizmuster wurden auch entsprechende Synchronisationsimpulse in dem Bildmustergenerator erzeugt, durch deren Hilfe eine besondere Steuereinheit die Kippfrequenz für das Schachbrettmuster und den Triggerimpuls für den Averager generiert werden konnte. Die Steuereinheit ist eine Entwicklung der neurologi-

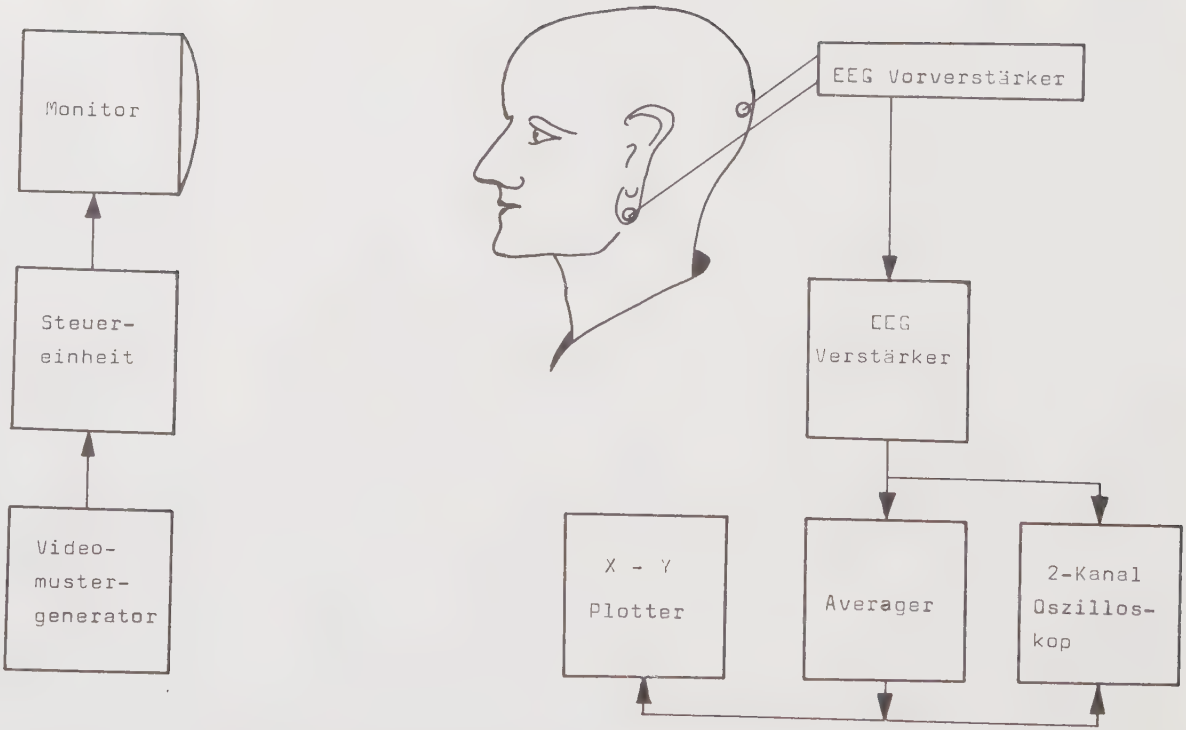


Abbildung 1 : Blockschaltdiagramm des Versuchsaufbaus (Erläuterungen siehe Text)

schen Universitätsklinik in Tübingen (Dipl. Ing. Bruzek).

Um Störungen so klein wie möglich zu halten, war ein EEG-Vorverstärker (EEG-Vorverstärker VV 15 von der Firma Tönnies) innerhalb einer kurzen Distanz vom Probanden angebracht. Die EEG-Signale wurden einem EEG-Hauptverstärker (Hauptverstärker V1 von der Firma Tönnies) zugeführt. Hier wurde das Potential mit einer Zeitkonstanten von 0,3 sec, mit einer oberen Begrenzung von 1 kHz und 10 µV/ Einheit verstärkt. Die nunmehr verstärkten VEP-Signale wurden auf einem 2-Kanal-Oszilloskop (Metrix OX 112 A) dargestellt. Hier wurde dann der durch einen Triggerimpuls aus der Steuereinheit beim Umkippen des Musterbildes gestarteten Averager mit dem EEG-Sigmal angesteuert, das er dann mit einer Time-Base von 500 msec bei einer Auflösung von 512 Punkten speicherte, dabei insgesamt 64 Einzelableitungen während eines Meßvorganges aufsummierte und den Mittelwert bildete. Bei dem Mittelwertsbildner handelte es sich um den Digital-Averager Disa 14 G 01. Über den Zweiten Kanal des Oszilloskops ließen sich die EEG-Ableitungen auf etwaige Störungen wie "Brummen" oder schlecht sitzende Elektroden kontrollieren. Die durch den Averager gemittelten Potentiale Konnten mit Hilfe eines x-y Plotters (BW 133 von Rikadenki) auf Millimeterpapier dokumentiert werden.

Die Filter (Jenaer Glaswerk Schott und Gen.) hatten Dichtewerte von D = 3,0, D = 2,0, D = 1,0, D = 0,6 und D = 0,3. Die Dichte errechnet sich nach der Formel:

$$D = -\log \frac{I}{I_0}$$

wobei I_0 die Lichtintensität der Lichtquelle und I die Lichtintensität nach dem Absorbtionsfilter bezeichnet (siehe Tabelle 3).
Die Messungen mit den in Tabelle 3 aufgeführten Lichtintensitäten wurden zuerst bei Sb-Reizung und danach bei StSt-Reizung durchgeführt. Die Reihenfolge der Neutralfilter und die Reihenfolge der Reizung der beiden Augen war randomisiert um systematische Fehlmessungen zu vermeiden.

Filter	Transmission	weiße Felder	schwarze Felder	Mittlere Leuchtdichte
D=0	100 %	72,000 cd/m^2	0,5 cd/m^2	36,250 cd/m^2
D=0,3	50 %	36,000 cd/m^2	0,25 cd/m^2	18,125 cd/m^2
D=0,6	25 %	18,000 cd/m^2	0,125 cd/m^2	9,063 cd/m^2
D=1,0	10 %	7,200 cd/m^2	0,050 cd/m^2	3,625 cd/m^2
D=2,0	1 %	0,720 cd/m^2	0,005 cd/m^2	0,363 cd/m^2
D=3,0	0,1 %	0,072 cd/m^2	0,0005cd/m^2	0,036cd/m^2

Tabelle 3: Transmission und retinale Leuchtdichtewerte der einzelnen Meßschritte bei Sb-und StSt-Stimulation.

4. Statistische Testverfahren

4.1. Student-t-Test für verbundene Stichproben (zweiseitig).

Der Student-t-Test wird zur Untersuchung von zwei normalverteilten Stichproben eingesetzt. Beim zweiseitigen Test lautet die Nullhypothese: Es besteht kein Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen. Die zweite Hypothese heißt: Es besteht ein Unterschied zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei. Die Testgröße t errechnet sich nach der Formel:

$$t = \frac{|\bar{d}|}{s_d}$$

d = durchschnittliche Wertepaardifferenz

s_d = mittlerer Fehler der durchschnittlichen Wertepaardifferenz

4.2. Friedmann-Test - zweifache Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben

Der Friedmann-Test ist ein Homogenitätstest. Es wird geprüft, ob die Stichproben, die einer Behandlung unterzogen wurden, aus derselben Grundgesamtheit stammen können. Dabei werden den Behandlungswerten der Testpersonen Rangzahlen zugeordnet. Die Testgröße χ^2_R wird nach folgender Formel errechnet:

$$\chi^2_R = \left[\frac{12}{nk\ (k+1)} \sum_{i=1}^{k} R_i^2 \right] - 3n\ (k+1)$$

n = Anzahl der untersuchten Personen.

k = Anzahl der Spalten bzw. der angewandten Behandlungsarten.

$\sum_{i=1}^{k}$ = Summe der Quadrate der Spaltenrangsummen für die Anzahl k zu vergleichenden Behandlungsarten.

4.3. Multiple Vergleiche abhängiger Stichproben nach Wilcoxon und Wilcox

Mit den multiplen Vergleichen abhängiger Stichproben nach Wilcoxon und Wilcox wird geprüft, welche Behandlungsarten untereinander signifikante Unterschiede aufweisen. Die Testgröße D errechnet sich durch Division der Rangzahlen der einzelnen Behandlungsarten in k Spalten.

4.4. Hotelling- Test (einfache multivariante Varianzanalyse)

Zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen zwei Variablenkomplexen, wird die kanonische Korrelationsanalyse nach Hotelling angewandt (Bortz, 1977).

5. Nomenklatur und Auswertung

Die in ein Koordinatensystem eingezeichneten Kurven der visuell evozierten Potentiale bestehen aus mehreren Wellentälern und Wellenbergen. Auf der Ordinate des Koordinatensystems wird in einem relativen Verhältnis die Potentialstärke, die im Mikrovoltbereich gemessen wird, aufgetragen. Die Abszisse entspricht der Analysezeit des VEP nach Licht-oder Musterumkehrreiz, die in Millisekunden gemessen wird. Für die Bezeichnung der Potentiale wird auch der Begriff Welle (englisch: wave) eingesetzt und für die Bezeichnung der Maxima findet der Begriff Gipfel (englisch: peak) Verwendung. Eine Welle wird durch die Latenz (msec) und eine Amplitude (µV) ihres Maximums charakterisiert.

Eine einheitliche Bezeichnung der Wellen konnte sich bis jetzt nicht durchsetzen. So findet man bei Kuhnt (1967) römische Zahlen zur Charakterisierung der Wellen, Harter (1968) verwendete Buchstaben, Shagass (1976), Cant (1978) und andere bezeichnen die positiven Maxima mit dem Buchstaben "P" und setzen als Index den Normalwert der Latenz hinzu. Analog werden die negativen Maxima mit dem Buchstaben "N" plus entsprechenden Index bezeichnet. Aunnon (1976) bezeichnet die Wellen ebenfalls mit den Buchstaben "P" und "N" und setzt als Index fortlaufende Zahlen ein. Diese Bezeichnungsweise entspricht auch der in dieser Arbeit verwendeten Nomenklatur, wobei P1 das erste zuverlässig reproduzierbare positive Maximum bei der Schachbrettstimulation darstellt.

Im Steady-State wird die Welle mit P1 bezeichnet, die unter normalen klinischen Arbeitsbedingungen und bei gesunden Probanden als erste positive Welle in Erscheinung tritt. Bei pathologisch verlängerten Latenzen kann vor P1 eine Welle auftreten, die entsprechend der sinusförmigen Frequenz des Potentials in einem bestimmten Abstand vor P1 aufgezeichnet wird. Eine schematische Abbildung der Potentiale ist in Bild 2 dargestellt.

Ausgewertet wird die Latenz von P1 in der Schachbrettstimulation und von P1, P2und P3 in Steady-State-Stimulation nach erfolgtem Bildwechsel, der als Zeitpunkt Null definiert ist.
Die Ermittlung der Amplituden ist am zuverlässigsten, wenn man das arithmetische Mittel der Potentiale zwischen der zu messenden positiven Zacke und der vorangehenden und darauffolgenden negativen Zacke errechnet $\left(\frac{(N1-P1) + (N2-P1)}{2}\right)$.

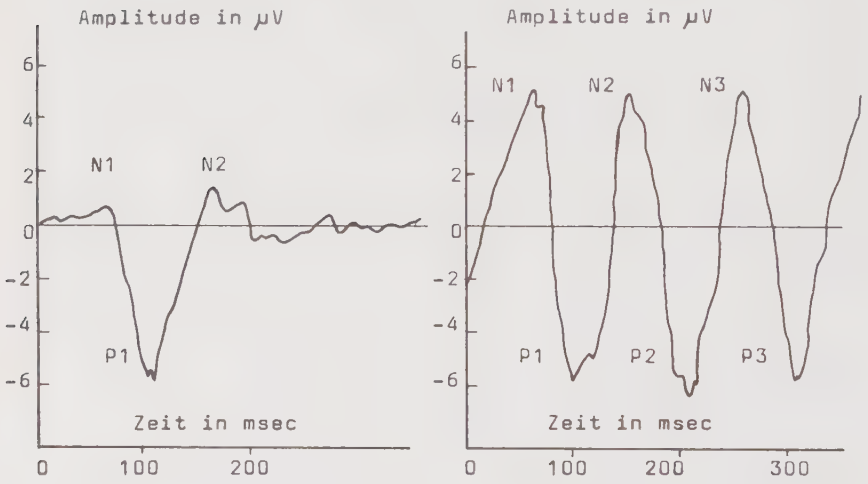


Abbildung 2: VEP bei 64 aufsummierten Einzelreizen.
Linkes Bild: Potential bei transienter Schachbrettstimulation mit einem Bildwechsel von 0,8 Hz. N1 und N2 sind negative Potentiale; P1 ist der am besten reproduzierbare erste positive Peak.
Rechtes Bild: Potential in Steady-State-Stimulation mit einer Bildwechselfrequenz von 8 Hz. N1-N2 sind die aufgezeichneten negativen Peaks. P1, P2 und P3 sind die ausgewerteten positiven Peaks.

6. Versuchspersonen und Normalwerte

6.1. Gesunde Versuchspersonen

Die visuell evozierten Potentiale von 20 gesunden Versuchspersonen, die neurologisch und ophthalmologisch unauffällig waren und keine Medikamente einnahmen, wurden in der beschriebenen Weise abgeleitet. Untersucht wurden 10 männliche und 10 weibliche Probanden im Alter zwischen 21 und 30 Jahren. Refraktionsanomalien wurden optimal korrigiert.

6.2. Patienten

Wie bei den Normalpersonen wurden die visuell evozierten Potentiale bei 28 Multiple Sklerose-Patienten im Alter zwischen 21 und 57 Jahren abgeleitet. Bei 5 Patienten konnten die Potentiale nicht vollständig ausgewertet werden, so, daß nur die Werte von 23 Patienten in die Arbeit aufgenommen werden konnten. Darunter waren 12 Männer und 11 Frauen. Diese Patienten waren ausnahmslos auf Grund einer Verschlechterung ihrer seit Jahren bekannten Multiplen Sklerose in der Neurologischen Universitätsklinik in Tübingen stationär aufgenommen worden.
In einer Nachuntersuchung, in der lediglich die Werte in Steady-State-Reizung bei Filter D=0 und D=1,0 gemessen wurden, sind die visuell evozierten Potentiale weiterer 20 MS-Patienten abgeleitet worden. Hierbei handelt es sich um 7 männliche und 13 weibliche Patienten im Alter zwischen 23 und 54 Jahren, die entweder ambulant oder stationär die Klinik aufsuchten.
Alle Patienten wurden im Rahmen ihrer klinischen Behandlung eingehend internistisch, neurologisch und ophthalmologisch untersucht.
Eine Einteilung der verschiedenen Krankheitsstadien wurde entsprechend den Kriterien vorgenommen, die McAlpine (1972)

ausgearbeitet hatte. Dabei unterschied er die drei folgenden Krankheitsstadien:

MS I (sichere Multiple Sklerose)

a) In der Anamnese werden eine akute Retrobulbärneuritis, Paraesthesien, Paresen, Doppelbilder oder andere für die MS typische Symptome angegeben, mit Remissionen und Verschlechterungen. Wichtig ist das Auftreten dissiminierter, multilokulärer Erkrankungsherde.

b) Langsames Einsetzen einer Paraparese mit Rückfällen und Zeichen einer Einbeziehung des Hirnstammes, des Großhirns und des Nervus Opticus.

MS II (wahrscheinliche Multiple Sklerose)

a) Während des ersten Auftretens der Erkrankung klinische Symptome von mehreren Erkrankungsherden mit Remissionen, symptomfreien Intervallen und Rückfällen, die auch mit veränderten Symptomen imponieren können. Später können noch andere Krankheitszeichen hinzukommen (Tremor, Nystagmus und temporale Abblassung der Papille).

b) Eine Vorgeschichte von einer oder mehreren Retrobulbärneuritiden, begleitet oder gefolgt von Pyramidenbahnzeichen oder anderen Symptomen oft schwächeren Grades. Klinisch zeigen sich keine Rückfälle.

MSIII (mögliche Multiple Sklerose)

a) Die Anamnese gleicht der Vorgeschichte der wahrscheinlichen MS, aber mit ungewöhnlicher Charakteristik, kaum in Erscheinung tretende Symptome oder ungenügende Information, aber mit sicher aufgetretenen Krankheitszeichen.

b) Eine Vorgeschichte einer progressiven Paraparese

gewöhnlich in den mittleren Lebensjahren, ohne Verschlechterung, Remission, oder Krankheitsherd ausserhalb des Rückenmarkes. Entsprechende Untersuchungen haben andere Läsionen, wie eine cervicale Myelopathie, oder einen spinalen Tumor ausgeschlossen.

Von den 23 untersuchten Patienten der Hauptuntersuchung waren danach 18 Patienten der Gruppe I, 3 Patienten der Gruppe II und 2 Patienten der Gruppe III zuzuordnen. Von den 20 Patienten die in der Nachuntersuchung abgeleitet wurden, gehörten 9 Patienten zu Gruppe I, 6 Patienten zu Gruppe II und 5 Patienten zu Gruppe III.

6.3. Normalwerte (ohne Filter)

Als obere Normgrenzen werden in der Sb-Ableitung für P1 123 msec und in der StSt-Ableitung 129 msec definiert. Das entspricht den Mittelwerten von Normalpersonen plus zwei Standardabweichungen (95%). Pathologisch waren ausserdem interokuläre Latenzdifferenzen von mehr als 7,5 msec in den Sb-Ableitungen und 11 msec in StSt-Ableitung. Bei den Amplituden galten Werte unter 2µV ebenso pathologisch wie rechts - links Unterschiede von mehr als 50% (siehe auch Ergebnisse).

7. Ergebnisse

7.1. VEP bei Normalpersonen

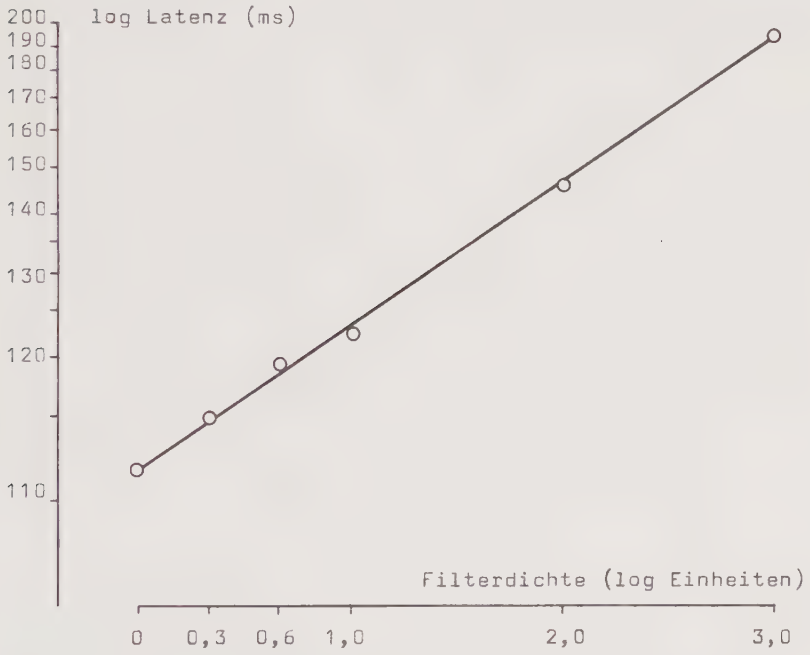
7.1.1. Latenzen und Amplituden bei Sb-Stimulation

Für die Datenerhebung der geplanten Untersuchung wurden bei den 20 gesunden Versuchspersonen Latenz und Amplitude des VEP jeweils des rechten und des linken Auges mit und ohne Filter gemessen und ausgewertet. Die 20 Einzelwerte von Latenz und Amplitude in den verschiedenen Filterdichten wurden durch Errechnen von Mittelwert und Standardabweichung zusammengefasst. Ein Vergleich des rechten und des linken Auges zeigte keinen signifikanten Seitenunterschied bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p=5% (Student-t-Test für verbundene Stichproben). Die Testwerte t sind im Anhang Tabelle 1 aufgelistet. Das Ergebnis der statistischen Analyse erlaubte die Zusammenfassung der Werte beider Augen zu einem gemeinsamen Mittelwert (siehe Tabelle 4).

Filter (log-Einheiten)	Latenz (msec)	Aplitude (µV)
0	112,0 (5,71)	7,12 (2,54)
0,3	114,9 (6,32)	7,00 (2,28)
0,6	118,1 (6,02)	7,46 (2,93)
1,0	122,6 (6,88)	7,25 (2,50)
2,0	144,5(10,28)	5,83 (2,50)
3,0	197,5(34,16)	4,78 (1,81)

Tabelle 4: Mittlere Latenz und Amplitude bei Sb-Stimulation von 20 Normalpersonen. Angabe in Klammer = Standardabweichung (n = 40 Augen).

Wie die Abbildung 3 zeigt, besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem log der Leuchtdichte und dem log der Latenz.



Figur 3: Mittelwert der Latenz bei Sb-Stimulation. Die Standardabweichungen sind in Tab.4 ersichtlich. Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten, Ordinate: Log Latenz in msec.

Die Standardabweichungen erhöhen sich mit ansteigender Filterdichte und erreichen bei Filter D=3,0 (L=0,036cd/m^2) mit 34,16 msec ein Maximum.

Die Amplitude von P1 bleibt bis zu einer Filterdichte von D=1,0 (L=3,6cd/m^2) weitgehend unverändert. Zwar lautet die Gleichung der Regressionsgeraden bis D=1,0 $y = 0,24x + 7,1$ und weist damit eine geringe Steigung auf. Dies ist aber bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,55$ nicht signifikant von Null verschieden. Einen deutlichen Abfall der Potentialamplituden kann man von D=1,0 bis D=3,0 beobachten (Abb.4).

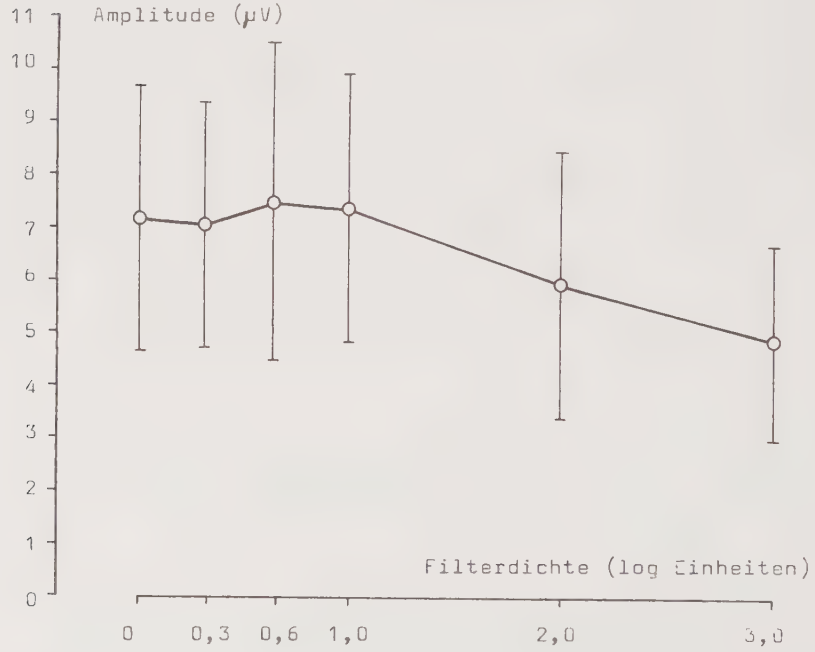


Abb.4. Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden bei Sb-Stimulation. Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten; Ordinate:Amplitudenstärke in uV.

Die Streuung der Amplituden ist über alle Filterbereiche annähernd gleich groß

7.1.2. Latenzen und Amplituden bei StSt-Stimulation

Hier wurde zur Erhebung der Daten in der Weise verfahren, wie dies schon bei Sb-Stimulation geschehen war. Auf Grund nicht sicher identifizierbarer Maxima konnten bei hohen Filterdichten nicht alle Peaks ausgewertet werden.
Es zeigte sich beim Vergleich des rechten und linken Auges ein signifikanter Unterschied in der Latenz für P1 bei der Filterdichte D = 0 und in der Amplitude für P3 bei der Filterdichte von D = 2,0. Da insgesamt 36 Vergleichspaare getestet wurden, von denen 34 keinen signifikanten Unterschied aufwiesen, können in Anbetracht der großen Anzahl die in den beiden Fällen errechneten signifikanten Unterschiede als zufällig angesehen werden und weiterhin unberücksichtigt bleiben. Die errechneten t-Werte sind im Anhang in Tabelle 2 und 3 aufgeführt.
Die Ergebnisse der auf Grund des t-Testes erlaubten Mittelwertbildung zwischen den Ableitungen des rechten und linken Auges sind in Tabelle 5 zusammengefasst.
Die Latenzen bei der StSt-Stimulation haben ebenfalls eine doppellogarithmische Beziehung zur Leuchtdichte.

Die in ein Koordinatensystem eingetragenen Latenzen von P2 und P3 ergaben Kurven, die zu der von P1 parallel verlaufen. Deshalb sind die Werte dieser Maxima in Abb.5 nicht eingezeichnet. Die Differenzen von P2-P1 und P3-P2 von D=0 bis D=3,0 sind in Tabelle 6 (ohne Dezimalstellen) aufgeführt, woraus der parallele Verlauf der Kurven ersichtlich wird.

		Arithmetisches Mittel vom rechten Auge und linken Auge			
Filter	Peaks	Pers.	Latenzen(msec)	Pers.	Amplituden(µA)
D=0	1	20	117,50(5,69)	19	6,65(2,40)
	2	20	240,13(5,42)	19	6,69(2,53)
	3	20	359,00(4,83)	19	6,65(2,43)
D=0,3	1	20	120,20(5,49)	19	5,96(2,53)
	2	20	242,13(4,93)	19	6,00(2,24)
	3	20	361,13(3,97)	19	6,21(2,28)
D=0,6	1	20	123,88(7,35)	19	5,49(2,12)
	2	20	245,25(6,93)	19	5,47(2,15)
	3	20	365,38(9,59)	19	5,58(2,02)
D=1,0	1	19	129,50(8,42)	19	5,09(2,32)
	2	19	250,63(8,52)	19	5,11(2,26)
	3	19	369,08(6,80)	19	5,12(2,10)
D=2,0	1	19	156,25(10,87)	19	4,15(2,16)
	2	19	274,97(10,22)	19	4,17(2,02)
	3	19	390,10(10,91)	19	4,11(2,10)
D=3,0	1	18	194,59(12,99)	16	3,21(1,70)
	2	18	311,46(13,54)	16	2,98(1,67)
	3	18	416,36(24,97)	16	3,13(1,47)

Tabelle 5: Mittlere Latenz und Amplitudenstärke im StSt-Verfahren. Die Standardabweichungen sind in Klammer angegeben.

	FILTER					
	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
P3-P2	118	121	119	119	116	115
P2-P1	122	122	123	121	118	117

Tabelle 6: Die mittleren Latenzdifferenzen zwischen den drei ausgemessenen Gipfellatenzen P1, P2 und P3 je Filter zeigen durch ihre annähernd gleichen Werte die Parallelität der drei Kurven.

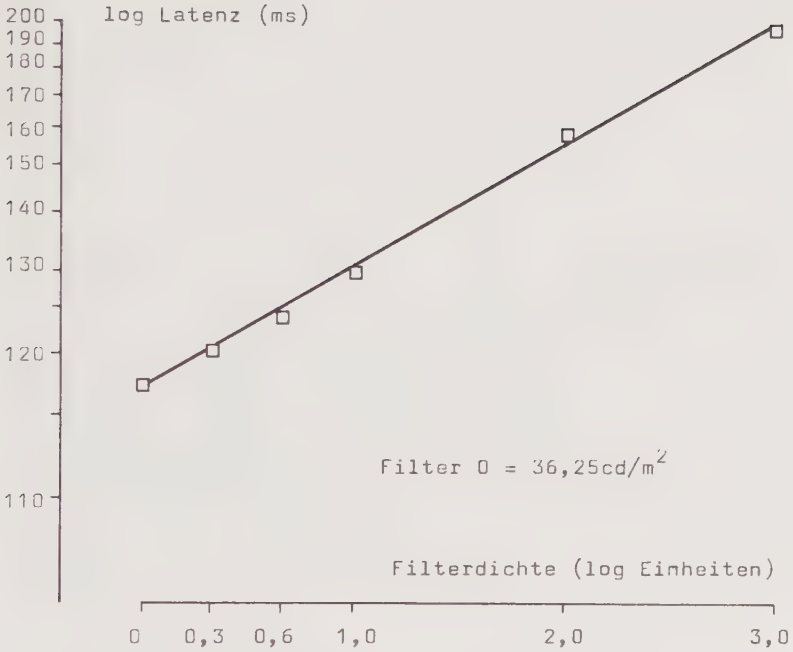


Abbildung 5: Mittelwerte der Latenzen von P1 bei StSt-Stimulation. Die Standardabweichungen sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Die Amplituden von P1, P2 und P3 weisen in den einzelnen Filterbereichen nur geringe Unterschiede untereinander auf und nehmen mit zunehmender Filterdichte stetig ab (Abb.6).

Die Funktion der Regressionsgeraden wird durch die Gleichung $y = -1,126x + 6,349$ beschrieben. Der Korrelationskoeffizient von $r = -0,99$ zeigt die nahezu lineare Ver-

teilung und geringe Streuung der Amplituden der einzelnen Maxima.

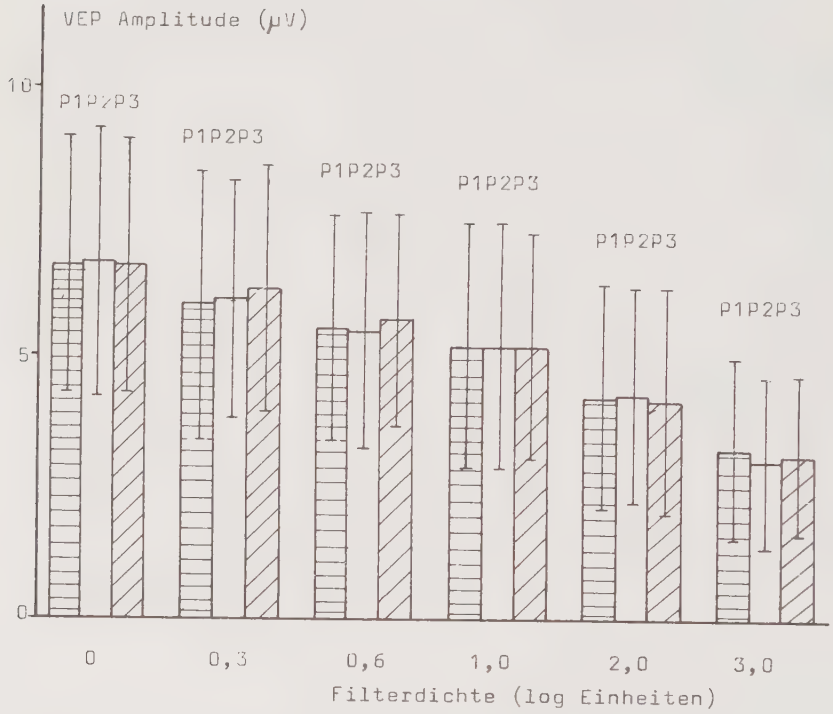


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden der Gipfellatenzen P1,P2 und P3 bei StSt-Stimulation (Reihenfolge der Säulen je Filterwert: P1,P2,P3).

7.1.3. Rangvarianzanalyse und multiple Vergleiche der VEP bei Filterwirkung

Für die Rangvarianzanalyse nach Friedmann und für die multiplen Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox wurden die Mittelwerte des rechten und des linken Auges für Latenz und Amplitude, in Sb und StSt nach Filterdichten in sechs Spalten aufgelistet, denen Rangzahlen zugeordnet wurden. Für den Friedmann-Test war die kritische Testgröße auf dem 5% - Niveau bei n = 20 Probanden und k = 6 Spalten χ^2_R = 10,92. Bei $\chi^2_R \geq 10{,}92$ ist die Aussage gestattet, daß die Ergebnisse des VEP, die mit den verschiedenen Filterdichten erziehlt wurden, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nicht aus derselben Grundgesamtheit stammen (siehe Tabelle 7).
Die errechneten Testgrößen beweisen einen signifikanten Einfluß der Filter auf die Latenzen und Amplituden der Sb- und StSt-Potentiale. Wie die Tabellen 4a bis 4h (im Anhang) zeigen, treten signifikante Unterschiede von Latenzen und Amplituden in der Regel erst ab einer Filterdichte von D = 1,0 auf.

Reizart	Peak	Latenz	Amplitude
Sb	1	45,42	38,41
StSt	1	89,19	50,96
	2	85,34	65,26
	3	81,95	64,20

Tabelle 7: Friedmann-Test: Die errechneten Testgrößen χ^2_R sind größer als 10,92 bei p=0,05 und n=20. Die Gleichheit der sechs Spalten bzw. der Ergebnisse der verschiedenen Filterdichten auf dem 5%- Niveau muß daher abgelehnt werden.

Aus den Mittelwerten der gesunden Normalpersonen errechneten wir die folgenden oberen, bzw. unteren Normgrenzen (Mittelwert $\pm$ 2 Standardabweichungen) für Latenz bzw. Amplitude in Sb- und StSt-Stimulation:

Sb Latenz: 123ms StSt Latenz 129ms
Sb Amplitude: 2,04µV StSt Amplitude: 1,85µV

Bei den interoculären Latenzdifferenzen waren in Sb-Stimulation 7,5 msec und in StSt-Stimulation 11 msec zulässig.

7.2. Ergebnisse bei Patienten

7.2.1. Ergebnisse für Latenz und Amplitude in Sb und StSt

Von den visuell evozierten Potentialen der 23 Multiple Sklerose-Patienten wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenz und Amplitude bei Sb-und StSt-Stimulation gebildet. Da bei den Ergebnissen der Patienten aufgrund unterschiedlicher Krankheitsstadien keine einheitlichen Werte für das rechte und linke Auge erwartet werden konnten, wurde auf eine Zusammenfassung der Mittelwerte von Latenzen und Amplituden der beiden Augen verzichtet. Die Meßdaten der Gipfellatenzen für Sb und StSt sind in Tabelle 8a und 8b aufgelistet.
Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplitudenstärken aller 23 Patienten für beide Stimulationsformen in den angewandten Filterdichten wurden ebenfalls sowohl für das rechte Auge als auch für das linke Auge errechnet. Die Werte sind in Tabelle 9a und 9b ersichtlich.

Filterdichte	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
rechtes Auge	126,3 (15,96)	129,1 (15,71)	132,8 (14,76)	137,8 (17,00)	160,2 (18,37)	197,7 (26,48)
linkes Auge	127,6 (18,88)	131,3 (20,23)	136,1 (19,89)	140,6 (20,47)	162,0 (23,53)	201,1 (28,88)

Tabelle 8a: Mittelwerte der Latenzen in msec für das rechte und linke Auge in Sb-Stimulation. Die Angaben in Klammer sind die Standardabweichungen; (n=46).

rechtes Auge

Peak	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
1	130,8 (15,42)	135,0 (17,06)	137,6 (19,36)	146,1 (21,10)	171,9 (16,77)	206,3 (18,78)
2	251,7 (17,29)	255,6 (17,41)	257,4 (18,33)	265,2 (20,03)	287,2 (18,76)	342,8 (17,87)
3	371,5 (15,55)	372,8 (18,27)	375,9 (17,10)	380,4 (22,25)	404,1 (19,87)	439,1 (15,56)
linkes Auge						
1	134,5 (21,84)	137,2 (22,30)	140,9 (21,10)	144,1 (21,24)	176,1 (30,78)	204,6 (25,45)
2	248,7 (16,73)	255,9 (19,58)	260,4 (20,10)	265,0 (20,34)	293,7 (26,77)	325,6 (26,40)
3	365,4 (19,59)	370,2 (15,26)	376,1 (22,00)	382,4 (20,05)	400,4 (34,28)	426,2 (31,42)

Tab. 8b: Mittelwerte der Latenzen in msec für das rechte und linke Auge in StSt-Stimulation. Die Angaben in Klammer sind die Standardabweichungen. In StSt und D=3,0 für das rechte Auge konnten nur 22 Augen ausgewertet werden. In StSt und D=3,0 für das linke Auge konnten nur 21 Augen ausgewertet werden.

Filter-dichte	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
rechtes Auge	4,83 (2,05)	5,96 (2,32)	6,54 (2,42)	6,17 (2,36)	5,08 (3,07)	4,51 (2,83)
linkes Auge	5,22 (2,11)	6,03 (2,46)	6,13 (2,31)	6,56 (2,57)	5,66 (2,85)	3,93 (2,02)

Tab. 9a: Mittelwerte der Amplituden in µV für das rechte und linke Auge in Sb-Stimulation. Die Angaben in Klammer sind die Standardabweichungen; (n=46).

rechtes Auge

Peak	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
1	5,68 (2,58)	5,71 (3,24)	5,85 (3,08)	5,92 (3,37)	5,35 (2,58)	3,53 (1,93)
2	5,93 (2,79)	5,61 (3,24)	5,71 (3,16)	5,85 (3,26)	5,23 (2,56)	3,39 (1,81)
3	5,93 (2,80)	6,17 (3,30)	5,85 (3,26)	5,85 (3,23)	5,14 (2,78)	3,34 (1,85)
linkes Auge						
1	5,26 (2,42)	5,87 (2,37)	5,39 (2,52)	5,38 (2,54)	4,77 (2,31)	3,80 (1,65)
2	5,35 (2,16)	5,68 (2,52)	5,37 (2,26)	5,73 (2,50)	5,08 (2,57)	3,74 (1,85)
3	5,40 (2,72)	5,58 (2,43)	5,93 (2,63)	5,44 (2,46)	4,87 (2,69)	3,92 (2,09)

Tab. 9b: Mittelwerte der Amplituden in µV für das rechte und linke Auge in StSt-Stimulation. Die Angaben in Klammer sind die Standardabweichungen. In StSt-Stimulation und D=3,0 für das rechte Auge konnten bei der Auswerteung nur 21 Augen berücksichtigt werden.

Wegen zu großer Aufsplitterung der Potentiale konnten bei der Auswertung der visuell evozierten Potentiale der Patienten in StSt-Stimulation bei der Latenz bei Filter D=3,0 nur 22 rechte Augen und 21 linke Augen und bei den Amplituden bei Filter D=3,0 nur 21 rechte Augen berücksichtigt werden.

13 (72%) der 18 Patienten mit MS I hatten in der Sb-Stimulation pathologisch verlängerte Latenzen (> 123 msec). Dabei waren die Latenzen in fünf Fällen nur an einem Auge größer, als 123 msec. In der StSt-Stimulation hatten von 18 Patienten 16 (89%) verlängerte Gipfellatenzen, wobei 7 Patienten nur an einem Auge eine Verlängerung aufwiesen (> 120msec). Eine pathologische interokuläre Latenzdifferenz war bei der Filterdichte von D=0 sowohl in der Sb-Stimulation, als auch in der StSt-Stimulation bei 4 Patien-

ten im Stadium von MS I festzustellen. Von den drei Patienten im Stadium MS II hatten zwei Patienten verlängerte Gipfellatenzen in Sb- und StSt-Stimulation und ein Patient hatte einen pathologischen rechts-links-Unterschied. Von den zwei Patienten im Stadium MS III konnte nur bei einem Patienten verlängerte Latenzen in Sb- und StSt-Stimulation gemessen werden. Ein pathologischer rechts-links-Unterschied war hier nicht vorhanden.
Die Amplituden waren in Sb-Stimulation bei sechs Patienten mit MS I kleiner als drei uV, während bei MS II und MS III keine pathologischen Amplituden abgeleitet wurden. Die StSt-Stimulation brachte bei insgesamt 7 Patienten pathologische Amplituden. Davon waren fünf Patienten mit MS I und je ein Patient mit MS II und MS III betroffen. Dabei fiel auf, daß, wenn bei D=Osowohl die Amplitudengröße als auch die rechts-links-Differenz pathologisch waren, sich diese pathologischen Werte mit größerer Beständigkeit auch in weiteren Ableitungen wiederfinden, als wenn nur eine dieser beiden Kriterien unnormal gewesen wäre. So kommt es häufiger zu spontanen Veränderungen der Amplitudengröße oder der Amplitudendifferenz zwischen dem rechten und dem linken Auge derselben Person bei sonst normalen Verhältnissen in den übrigen Ableitungen.

7.2.2. Latenzen und Amplituden bei Sb-Stimulation

Die Gipfellatenzen des rechten und des linken Auges, die in ein Koordinatensystem eingezeichnet wurden, ergeben wie bei den Normalpersonen, doppellogarithmische Kurven (siehe Abbildung 7a und 7b).

rechtes Auge

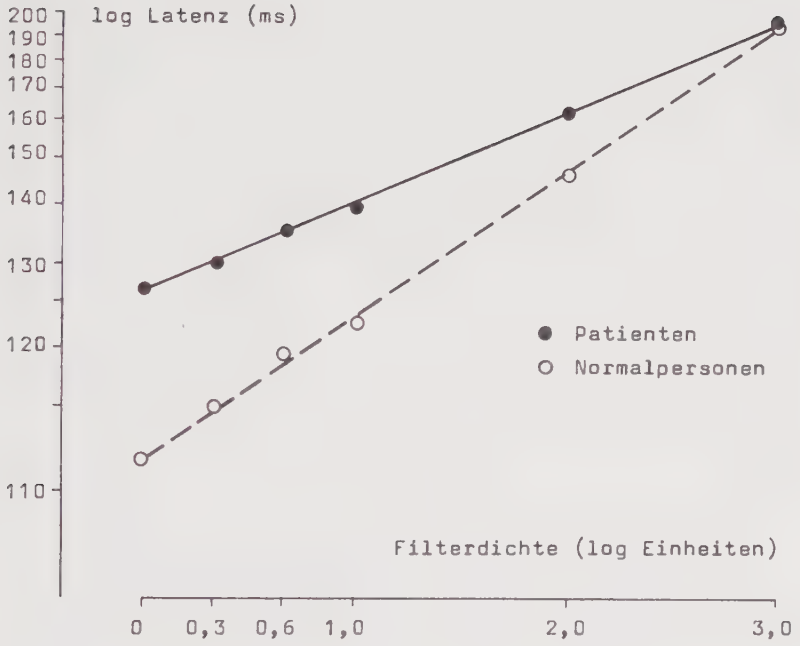


Abbildung 7a: Mittelwerte der Latenzen des rechten Auges von Normalpersonen und MS-Patienten bei Sb-Stimulation. Die Standardabweichungen sind in Tab. 4 bzw. in Tab. 8a ersichtlich.

linkes Auge

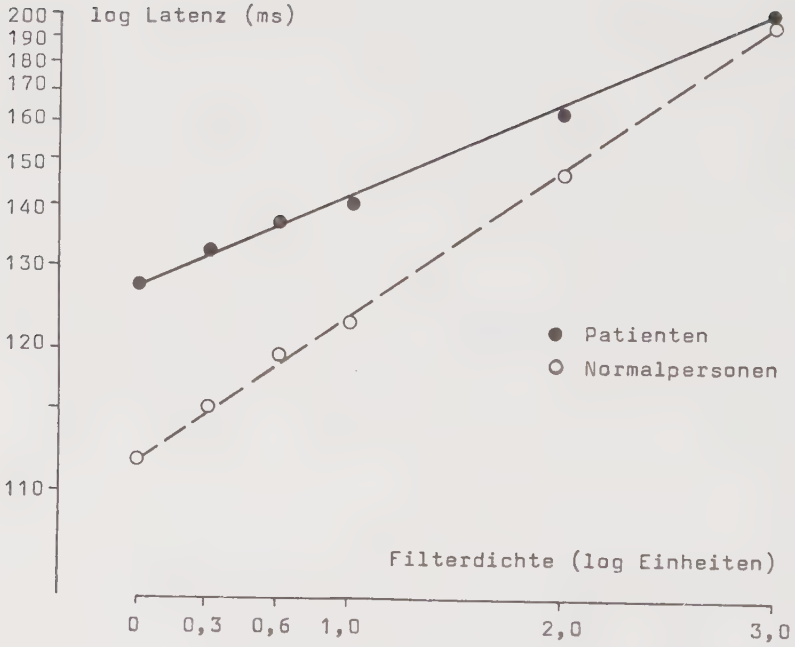


Abbildung 7b: Mittelwerte der Latenzen des linken Auges von Normalpersonen und MS-Patienten bei Sb-Stimulation. Die Standardabweichungen sind in Tab. 4 bzw. in Tab. 8a ersichtlich.

Die Standardabweichungen sind mit Werten von 14,76 msec bis 28,88 msec weitaus größer, als bei den Gesunden, sie verhalten sich aber zwischen D=0 und D=2,0 gleichmäßig. Bei D=3,0 beobachtete man einen großen Sprung nach oben, was auch auf eine relative Unsicherheit in der Auswertung der in dieser Filterdichte schwer identifizierbaren Potentiale hinweist.
Bei den Amplituden ist in der Sb-Stimulation am rechten Auge ein Anstieg von D=0 bis D=0,6 um 1,71µV zu beobachten, dem dann eine stetige Abnahme bis D=3,0 um 2,03µV folgt. Ebenso ist am linken Auge ein Anstieg der Potentiale von D=0 bis D=1,0 um 1,34µV auffällig, um dann bis D=3,0 um 2,63µV abzufallen (siehe Abbildung 8a und 8b).
Die Standardabweichungen sind mit Werten von 2,05µV bis 2,83µV bei durchschnittlich 5,55µV Potentialstärke verhältnismäßig hoch, zeigen aber eine gleichmäßige Tendenz über allen Filterstärken.

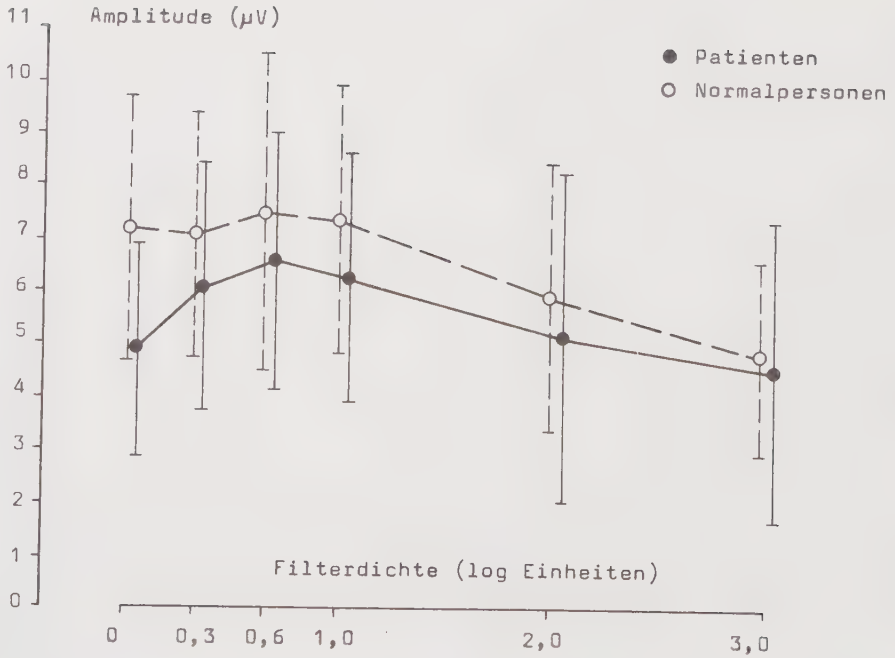


Abbildung 8a: Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden bei Sb-Stimulation des rechten Auges bei Normalpersonen und Patienten.

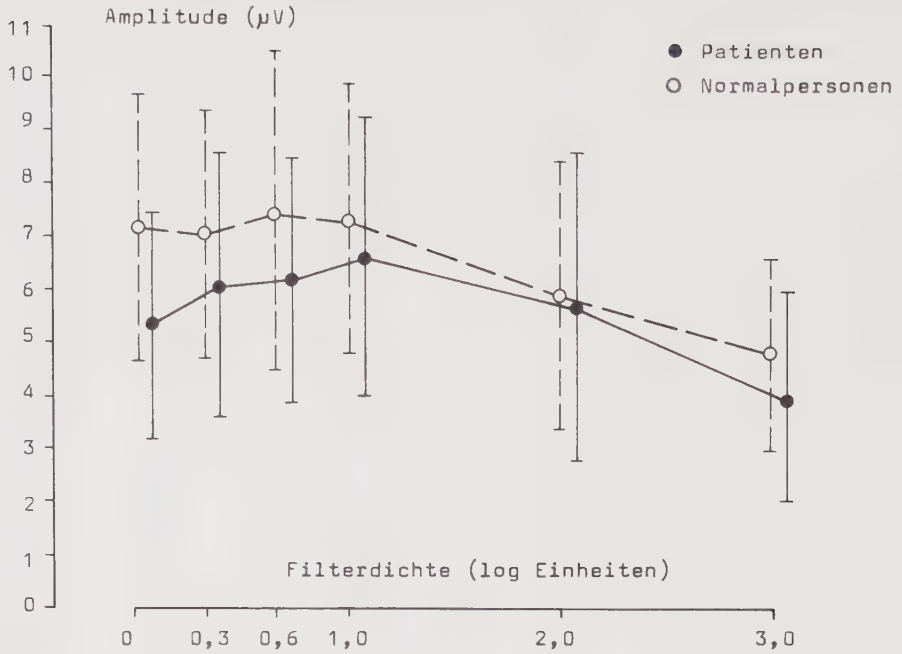


Abbildung 8b: Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden bei Sb-Stimulation des linken Auges bei Normalpersonen und Patienten.

7.2.3. Latenzen und Amplituden bei StSt-Stimulaton

Die in ein Koordinatensystem eingezeichneten Gipfellatenzen von P1 steigen wie bei der Sb-Stimulaton linear an (siehe Abbildung 9a und 9b). Die Gipfellatenzen von P2 und P3 verlaufen exakt parallel verschoben zu P1.
Die Differenzen der Latenzverzögerungen von P1, P2 und P3 bei sich entsprechenden X-Achsenabschnitten ist so gering, daß die Kurven der drei Maxima zumindest über dem abgeleiteten Zeitabschnitt als parallel verlaufend betrachtet werden können (siehe Abbildung 9a und 9b). Die Latenzdifferenzen zwischen P1, P2 und P3 in den verschiedenen Filterdichten sind in Tabelle 10a und 10b aufgelistet.

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
P3-P2	120	117	118	115	117	114
P2-P1	121	121	120	119	115	119

Tabelle 10a

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
P3-P2	117	114	116	117	107	101
P2-P1	114	119	120	121	118	121

Tabelle 10b

Latenzdifferenzen der Mittelwerte von P1, P2 und P3 je Filtereinheit des rechten Auges (Tab.10a) und des linken Auges (Tab.10b).

Die etwas größere Streuung der Werte der Latenzdifferenzen von P3-P2 im Vergleich zu denen von P2-P1 und die auffällige Differenzminderung des linken Auges bei D=3,0 zwischen der Differenz von P3-P2 lassen sich wegen der besonders im Bereich von P3 des VEP auftretenden Schwierigkeiten bei der Auswertung auf Grund der Aufsplitterung der Potentiale erklären. Von D=0 bis D=1,0 sind die Differenzen der Gipfellatenzen von P1, P2 und P3 einheit-

licher, wenn auch eine größere Schwankung der Werte im Vergleich mit den Normalpersonen vorherrscht. Die Standardabweichungen sind mit Werten zwischen 15 msec und 34 msec verhältnissmäßig hoch, was allerdings bei den unterschiedlichen Latenzzeiten der Patienten mit zum Teil gesunden und kranken Augen nicht zu verwundern braucht.

Bei den Kurven der Amplituden von P1, P2 und P3 des rechten und des linken Auges wird zwischen D=0 und D=1,0 eine annähernd horizontale Verlaufsform gefunden (siehe Tabelle 11 und 12 und Abbildung 10a und 10b).
Im weiteren Verlauf der Kurve, zwischen D=1,0 und D=3,0, ist die Steigung der drei Peaks für jedes Auge annähernd gleich groß bei, einem hohen Korrelationskoeffizienten. Somit kann die hier gut sichtbare Amplitudenminderung bei Filterdichten von kleiner als D=1,0 auch mathematisch eindrucksvoll dokumentiert werden (siehe Tabelle 12).

Die Standardabweichungen der Amplituden sind mit Werten von 1,65 µV bis 3, 37 µV verhältnismäßig hoch und werden in Relation zum Amplitudenmittelwert, der bei D=2,0 merklich kleiner wird, noch bedeutsamer. Sie erreichen hier bis zu zwei Drittel der Amplitudenmittelwerte..
Die Amplitudenstärken sind für die Maxima P1, P2 und P3 in den einzelnen Filterbereichen praktisch identisch (siehe Abbildung 10a bis 10d).

	rechtes Auge		linkes Auge	
Peak	Korr.	Steigung	Korr.	Steigung
P1	0,96	0,26	-0,08	-0,05
P2	0,07	-0,02	-0,56	0,26
P3	-0,48	-0,17	0,18	0,10

Tabelle 11: Korrelationskoeffizient und Steigung der Mittelwerte der Amplituden von P1, P2 und P3 im StSt-Stimulationsverfahren von D=0 bis D=1,0.

	rechtes Auge		linkes Auge	
Peak	Korr.	Steigung	Korr.	Steigung
P1	-0,96	-1,20	-0,99	-0,79
P2	-0,96	-1,23	-0,98	-0,99
P3	-0,97	-1,26	-0,99	-0,76

Tabelle 12: Korrelationskoeffizient und Steigung der Mittelwerte der Amplituden von P1, P2 und P3 im StSt-Stimulationsverfahren von D=1,0 bis D=3,0.

rechtes Auge

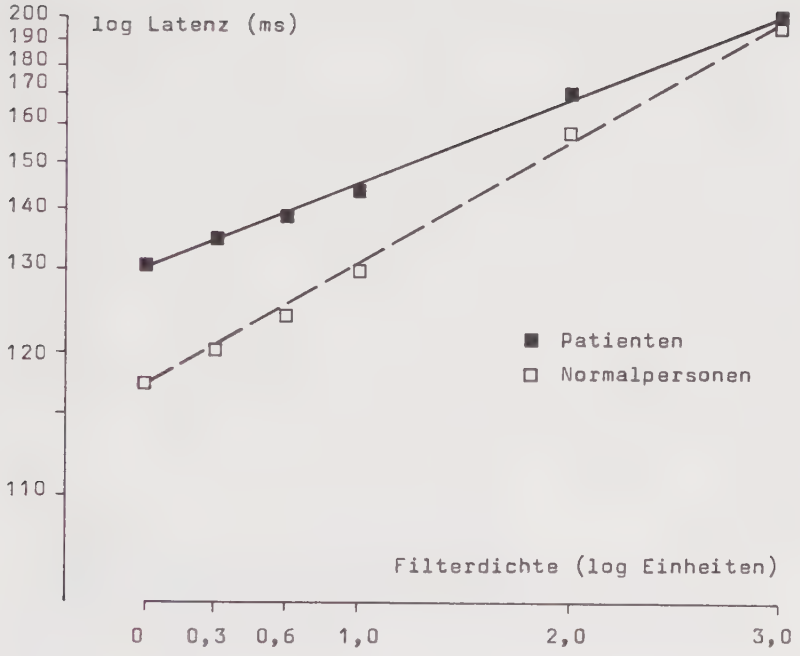


Abbildung 9a: Mittelwerte der Latenzen bei StSt-Stimulation von P1 des rechten Auges von Normalpersonen und Patienten. Die Standardabweichungen sind in Tabelle 8b bzw. Tabelle 5 ersichtlich.

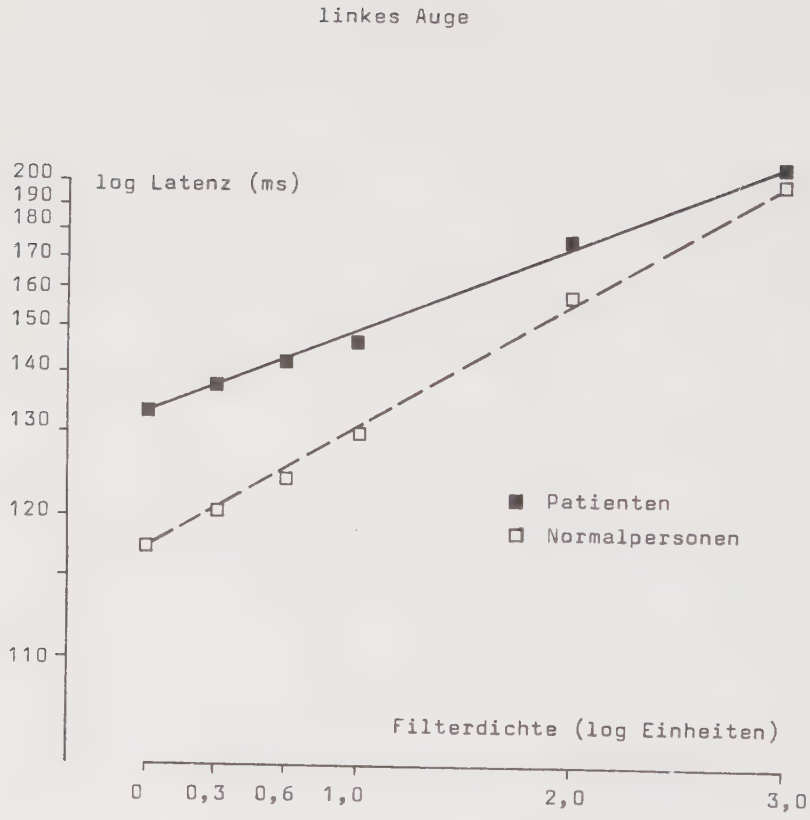


Abbildung 9b: Mittelwerte der Latenzen bei StSt-Stimulation von P1 des linken Auges von Normalpersonen und Patienten. Die Standardabweichungen sind in Tabelle 8b bzw. Tabelle 5 ersichtlich.

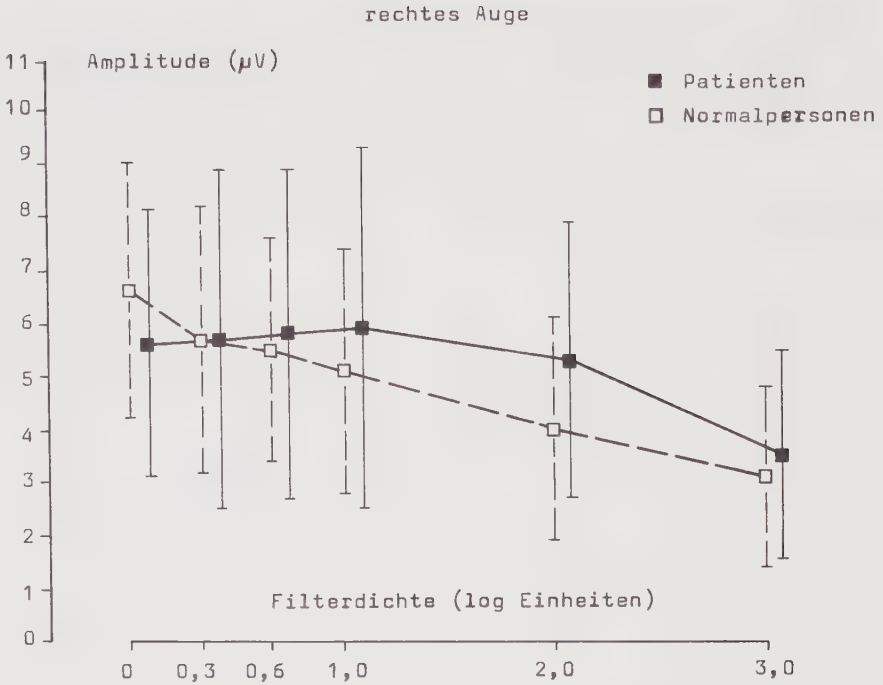


Abbildung 10a: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden des rechten Auges bei StSt-Stimulation von Patienten und Normalpersoenen.

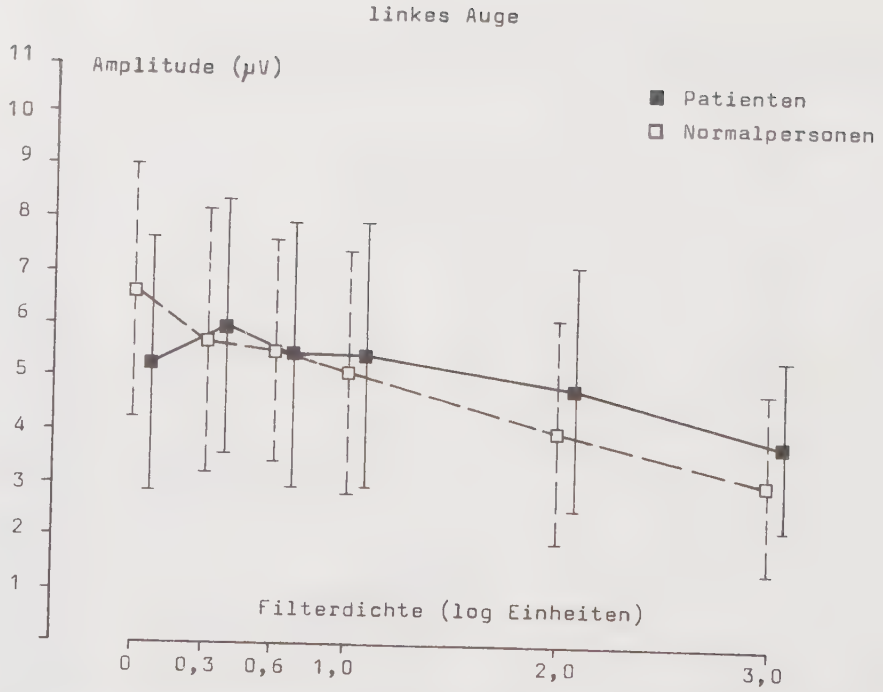


Abbildung 10b: Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden des linken Auges bei StSt-Stimulation von Patienten und Normalpersonen.

Abbildung 10c: rechtes Auge; Text siehe Abbildung 10b.

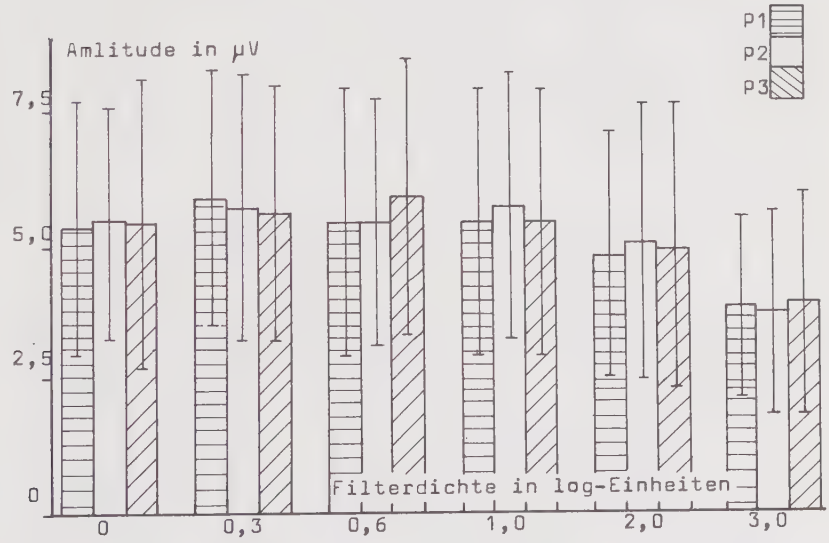


Abbildung 10d: linkes Auge; Vergleich der Amplituden des rechten und linken Auges bei StSt-Stimulation. Ordinate: Amplitude in µV; Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten

7.2.4. Rangvarianzanalyse und multiple Vergleiche der VEP-Amplituden im StSt

Bei den Latenzergebnissen der Patienten konnte auf ein Rangvarianzanalyse und die entsprechenden multiplen Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox, wie sie bei den Normalpersonen durchgeführt wurden, verzichtet werden, da wegen der unterschiedlichen Beeinträchtigung des Sehnerven der einzelnen Patienten entsprechende unterschiedliche Latenzen erwartet werden mußten. Dies wird auch durch die großen Standardabweichungen der Meßdaten und in den graphischen Darstellungen der VEP-Ergebnisse deutlich.

Im Vergleich zu den Latenzen war das Verhalten der Amplituden bei den verschiedenen Lichtintensitäten auffällig, so, daß entsprechende Untersuchungen erforderlich wurden. Zwar waren die Amplituden von P1, P2 und P3 in den einzelnen Filterdichten praktisch identisch, jedoch war gegen die Erwartungen ein stetiger Abfall der Amplituden bei zunehmender Filterdichte zu beobachten.

In den folgenden Untersuchungen wurde wegen der Gleichheit der Maxima von P1, P2 und P3 nur die Amplitude der ersten Gipfellatenz P1 berücksichtigt.

Die Rangvarianzanalyse nach Friedmann ergab für die Amplituden im Sb-Verfahren und in StSt-Ableitung auf dem 5%-Niveau für n = 23 Patienten und k = 6 Spalten (Behandlungsarten) Testwerte, die größer als der kritische Grenzwert von 11,07 waren. Damit konnte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% angenommen werden, daß die Meßwerte der Amplituden in den einzelnen Filterdichten nicht aus derselben Grundgesamtheit entstammen.

Die multiplen Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox erbrachten auf dem 5%-Niveau bei n = 23 Patienten und k = 6 Spalten signifikante Unterschiede zwischen den Filterdichten von D=0,3, D=0,6 und D=1,0 gegenüber D=3,0. Die Ergebnisse sind im einzelnen in den Tabellen 5a, 5b, 5c, und 5d im Anhang dargestellt.

7.2.5. VEP-Ableitungen weiterer 20 MS-Patienten im StSt bei Filter D=0 und D=1,0

Die Resultate der Amplitudenableitungen im StSt, insbesondere bei Filter D=1,0, gaben Anlaß, weitere 20 Patienten die an Multipler Sklerose erkrankt waren, einer VEP-Untersuchung zuzuführen.
Untersucht wurde wiederum das rechte und linke Auge, jeweils getrennt, in StSt-Stimulation bei Filter D=0 und D=1,0. Auf die Auswertung von P2 und P3 wurde verzichtet.

Auch in dieser nachträglichen Untersuchung zeigte sich kein Unterschied der Amplitudenstärke zwischen D=0 und D=1,0 (siehe Tabelle 13). Damit wurde das Ergebnis der Hauptuntersuchung bestätigt.

	D=0	D=1,0
rechtes Auge	6,15 (2,06)	6,34 (2,62)
linkes Auge	6,38 (1,97)	6,76 (2,54)

Tabelle 13: Amplituden des rechten und linken Auges von 20 MS-Patienten in der zusätzlichen Untersuchung bei StSt-Stimulation.

Insgesamt sind die Amplituden die in der Nachuntersuchung aufgezeichnet wurden etwas größer als die, die in der Hauptuntersuchung zu verzeichnen waren.
Die Standardabweichungen in beiden Untersuchungen sind vergleichbar.

7.3. Untersuchung der VEP-Ergebnisse auf Unterschiede zwischen Normalpersonen und MS-Patienten

Die folgenden Bearbeitungen der VEP-Ergebnisse beschränken sich auf Latenz und Amplitude von P1 bei Sb-Stimulation und StSt-Stimulation. Im StSt wurde P2 und P3 wegen dem annähernd parallelen Verlauf zu P1 nicht berücksichtigt.

7.3.1. Prüfung auf ungleiche Latenzverzögerung zwischen Normalpersonen und MS-Patienten bei Filtereinsatz im Sb- und StSt

In dieser Untersuchung wurden die Mittelwerte der Latenzen des rechten und des linken Auges sowohl für Patienten, als auch für Normalpersonen seperat geprüft. Die Testwerte wurden durch Subtraktion der Latenz bei Filteranwendung von den Latenzwerten ohne Filtereinsatz (D=0) für alle Personen in Sb-und StSt-Stimulation ermittelt. Von den pro Testperson und Testgruppe errechneten Einzeldifferenzen wurde der Mittelwert gebildet. So konnten die Differenzen sich entsprechender Gruppen zwischen Normalpersonen und Patienten auf kontinuierliches oder diskontinuierliches Verhalten geprüft werden. Die Mittelwerte der Differenzen D=0 - D=Filter sind in Tabelle 14a und 14b aufgelistet.

rechtes Auge

Filter in log-Einh.	Normalpersonen		Patienten	
	Sb	StSt	Sb	StSt
0-0,3	4,5 (3,6)	4,0 (3,8)	4,6 (5,4)	6,3 (7,4)
0-0,6	7,5 (4,7)	6,5 (6,5)	7,8 (6,0)	7,1 (7,7)
0-1,0	11,0 (5,3)	10,8 (7,5)	12,2 (7,0)	16,5 (9,9)
0-2,0	32,3 (12,1)	39,0 (11,7)	33,9 (10,9)	41,4 (11,5)
0-3,0	88,0 (32,6)	77,5 (14,7)	70,9 (24,5)	70.9 (15,5)

Tabelle 14a

linkes Auge

Filter in log-Einh.	Normalpersonen		Patienten	
	Sb	StSt	Sb	StSt
0-0,3	4,8 (4,4)	5,0 (4,0)	5,9 (4,2)	5,7 (5,9)
0-0,6	6,8 (3,4)	8,3 (6,5)	8,9 (5,4)	7,6 (6,5)
0-1,0	11,3 (4,6)	13,3 (9,2)	12,4 (9,5)	11,3 (7,4)
0-2,0	32,8 (8,7)	39,2 (11,8)	33,5 (14,8)	41,5 (21,4)
0-3,0	83,5 (32,3)	78,9 (13,5)	73,5 (25,3)	74,3 (25,3)

Tabelle 14b

Tabelle 14a und 14b: Mittlere Latenzdifferenzen zwischen D=0 und D=3,0 in msec bei Sb-und StSt-Stimulation (Standardabweichungen sind in Klammer angegeben).

Bei Sb-Stimulation fanden wir für das rechte und linke Auge zwischen Normalpersonen und MS-Patienten praktisch identische Differenzen in den einzelnen Spalten der Filterwerte. Das bedeutet, daß die Latenzzunahme bei den Patienten mit zunehmender Filterdichte der Latenzzunahme der Normalpersonen entspricht. Die Standardabweichungen der Mittelwerte nehmen von D=0,3 bis D=3,0 zu. Siehe Abbildung 11a und 11b.

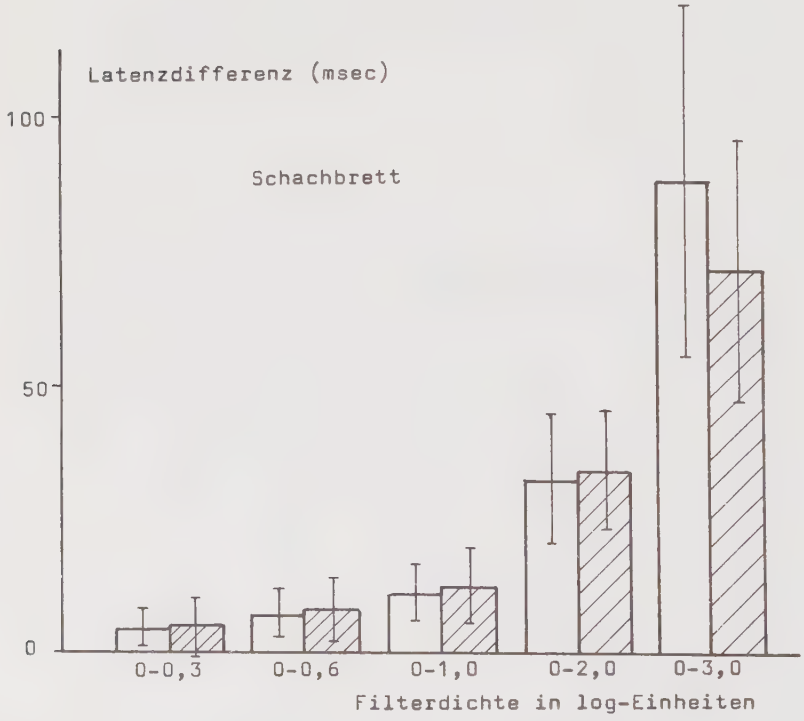


Abbildung 11a: Rechtes Auge; Differenzen der Mittelwerte der Latenzen von D=0 - D=Filter und Standardabweichungen in msec.
Weiße Säule = Normalpersonen, gestrichelte Säulen = Patienten.

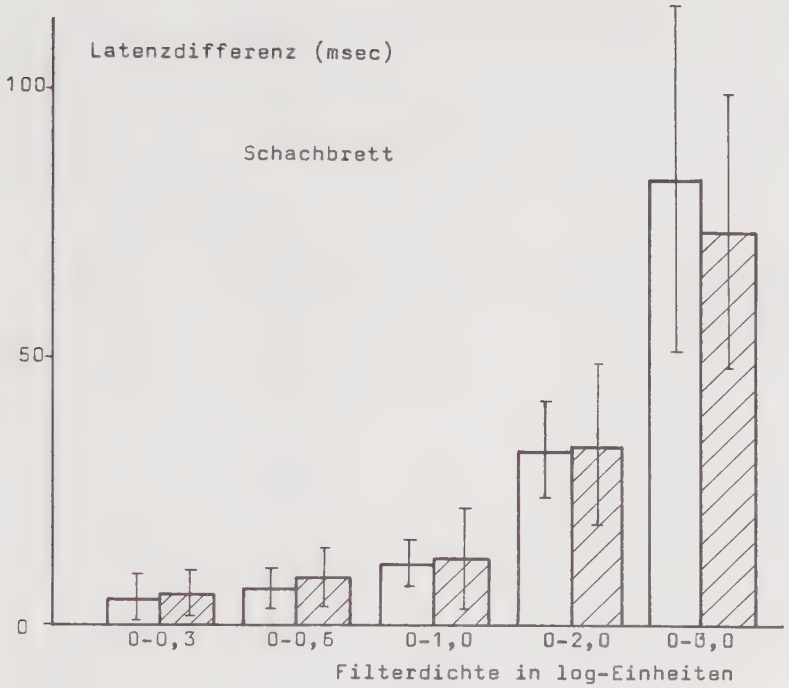


Abbildung 11b: Linkes Auge; Differenzen der Mittelwerte der Latenzen von D=0 - D=Filter und Standardabweichungen in msec.
Weiße Säulen = Normalpersonen, gestrichelte Säulen = Patienten

In der StSt-Stimulation fanden wir analog zur Sb-Stimulation weder für das rechte noch für das linke Auge verwertbare Diskontinuitäten in den Zunahmeraten der Latenzen bei Anwendung der einzelnen Filterdichten. Wie bei der Sb-Stimulation können wir also auch bei MS-Patienten keinen anderen Effekt der Filter feststellen, als er bei Normalpersonen zu beobachten ist (siehe Abbildung 12a und 12b).
Die Standardabweichungen werden wie bei Sb-Stimulation mit zunehmender Filterdichte größer.

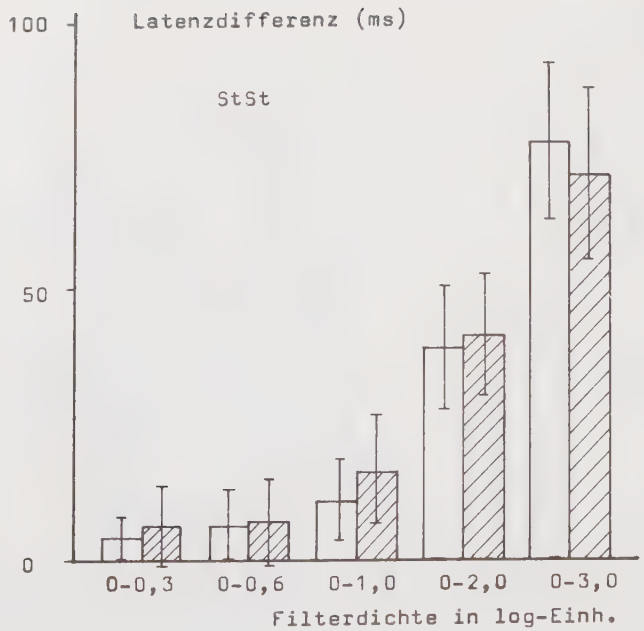


Abbildung 12a
Differenzen der Mittelwerte der Latenzen von D=0 - D=Filter und Standardabweichungen in msec bei StSt-Stimulation. Weiße

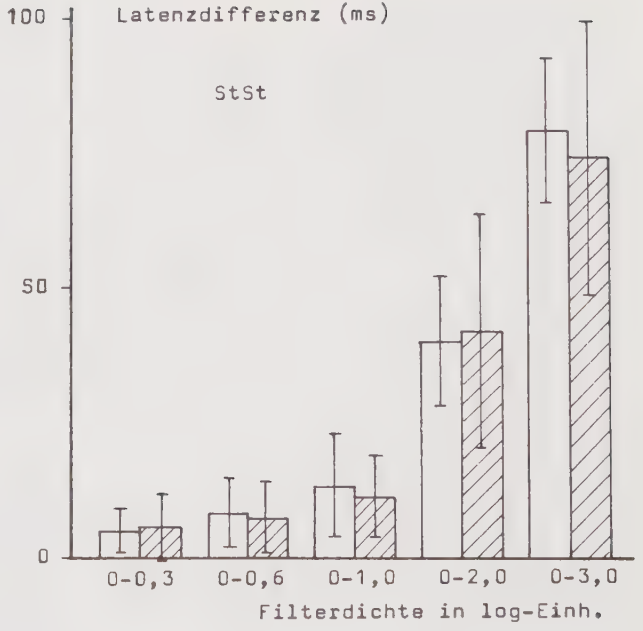


Abbildung 12b
Säulen = Normalpersonen, gestrichelte Säulen = Patienten; a = rechtes Auge, b = linkes Auge.

Eine Addition der errechneten Latenzdifferenzen D=0 minus D=Filter des rechten und des linken Auges in Sb-und StSt-Stimulation bestätigen die Ergebnisse, die schon durch die Vergleiche der einzelnen Augen zwischen Normalpersonen und Patienten offenkundig wurden (Tab.15, Abb.13a und 13b).

Filter in log-Einh.	Normalpersonen		Patienten	
	Sb	StSt	Sb	StSt
	rechtes und linkes Auge			
0-0,3	9,3 (5,9)	9,0 (6,2)	10,9 (6,9)	12,0 (8,6)
0-0,6	12,9 (7,2)	14,8 (11,5)	16,6 (7,9)	15,4 (11,5)
0-1,0	21,1 (9,2)	23,2 (15,3)	24,6 (13,7)	27,8 (13,6)
0-2,0	65,0 (18,9)	76,9 (19,4)	66,5 (21,8)	82,6 (28,6)
0-3,0	172,0 (62,8)	156,7 (24,8)	144,3 (45,3)	145,2 (36,2)

Tabelle 15: Summen der mittleren Latenzdifferenzen des rechten und linken Auges bei Sb-undStSt-Stimulation. Die Standardabweichungen sind in Klammer angegeben.

Nachdem die Summen der Latenzdifferenzen des rechten und linken Auges in ein Koordinatensystem eingetragen wurden, wird die Identität der Filterwirkung bei Normalpersonen und MS-Patienten eindrucksvoll sichtbar (siehe Abb. 13a und 13b). Sowohl bei Sb-Stimulation,als auch bei StSt-Stimulation wird mit dem Filter D=3,0 bei den Normalpersonen ein größerer Anstieg der Latenzdifferenzen beobachtet als bei den MS-Patienten. Die Werte der Standardabweichungen lassen aber auch hier auf keine differenzierte Filterwirkung schliessen.
Die Standardabweichungen erreichen bei Filter D=3,0 im Schachbrett und StSt in beiden Testgruppen die größten Werte. Bei StSt-Stimulation ist allerdings die Varianz der Latenzdifferenzen zwischen D=0,3 und D=3,0 geringer als bei Sb-Stimulation.

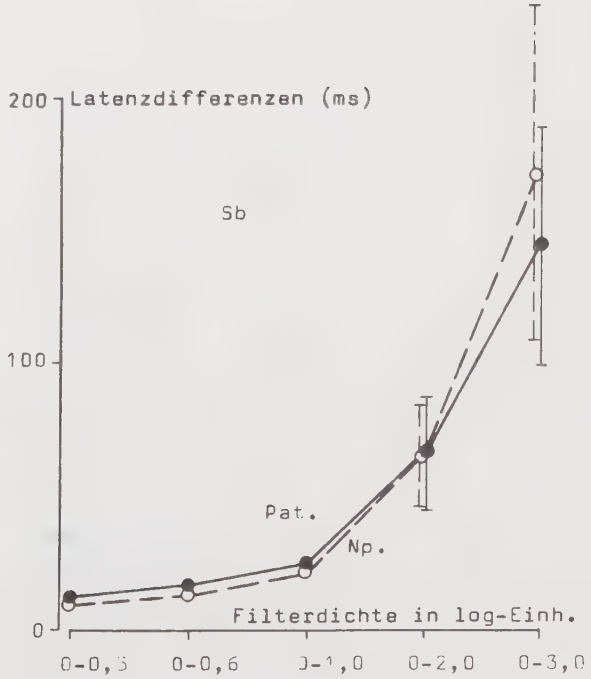


Abbildung 13a
Summen der mittleren Latenzdifferenzen
D=0 - D=Filter des rechten und des linken
Auges bei Normalpersonen (Np) und Patienten

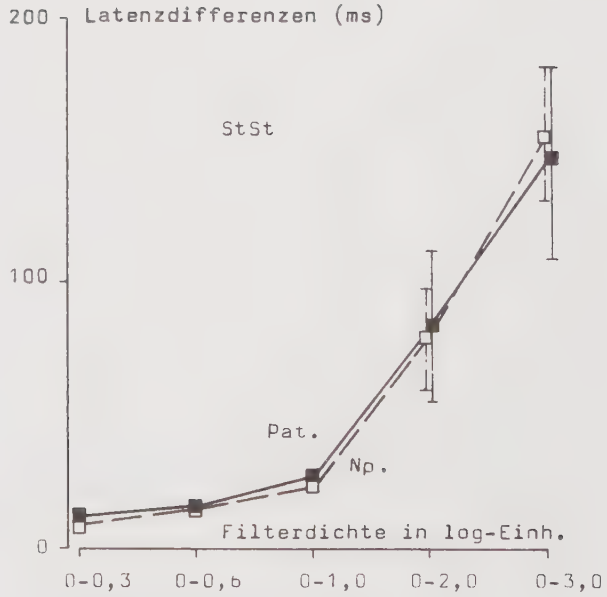


Abbildung 13b
(Pat) in Sb-Stimulation (a) und StSt-
Stimulation (b). Ordinate: Latenz in
msec; Abszisse: Filterdichte in log-Einh.

7.3.2. Wirkung der Leuchtdichteminderung des VEP auf Amplituden bei Sb-und StSt-Stimulation bei Normalpersonen und MS-Patienten

In diesen vergleichenden Untersuchungen der Amplituden wurden die Mittelwerte des rechten und des linken Auges der Normalpersonen und der MS-Patienten ermittelt. Die hier angewandten Testwerte wurden entsprechend 7.3.1. ermittelt, indem die Differenz zwischen den Amplituden bei Ableitung mit Filteranwendung und ohne Filtereinsatz gebildet wurde. Aus den entsprechenden Einzelwerten konnten die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Potentiale der 40 bzw. 46 Augen bei Sb-Stimulation (Tab.16) und bei StSt-Stimulation (Tab.17) errechnet werden.

Filter in log-Einh.	Normalpersonen	Patienten
0-0,3	0,75 (1,90)	-0,95 (1,75)
0-0,6	-0,35 (1,67)	-1,30 (1,65)
0-1,0	0,15 (1,86)	-1,30 (1,92)
0-2,0	1,30 (1,92)	-0,40 (2,40)
0-3,0	2,45 (2,39)	0,80 (2,28)

Tabelle 16: Mittlere Amplitudendifferenz bei Sb-Stimulation zwischen D=0 und D=Filter in uV. Die Standardabweichungen sind in Klammer angegeben. Negative Werte bedeuten eine Amplitudenzunahme gegenüber D=0.

Wir fanden in Sb-Stimulation bei Anwendung der Filter zunächst eine Amplitudenzunahme, die sich in der hier durchgeführten Ausarbeitung durch ein negatives Vorzeichen ausdrückt. So wird bei den Normalpersonen die größte Potentialstärke bei D=0,6 und D=1,0 erreicht. Eine eindeutige Verminderung der Amplituden bei Herabsetzung der Lichtintensität wird bei den gesunden Probanden erst bei D=2,0 und bei den Patienten sogar erst bei D=3,0 erreicht (Abb.14).

Eine weitergehende Differenzierung der Werte erscheint bei dem insgesamt parallelen Verlauf der Kurven nicht sinnvoll. Die Standardabweichungen weisen auf die großen Streuungen der Amplitudendifferenzen hin, die sowohl bei den Normalpersonen, als auch bei den Patienten mit zunehmender Filterdichte ansteigen.

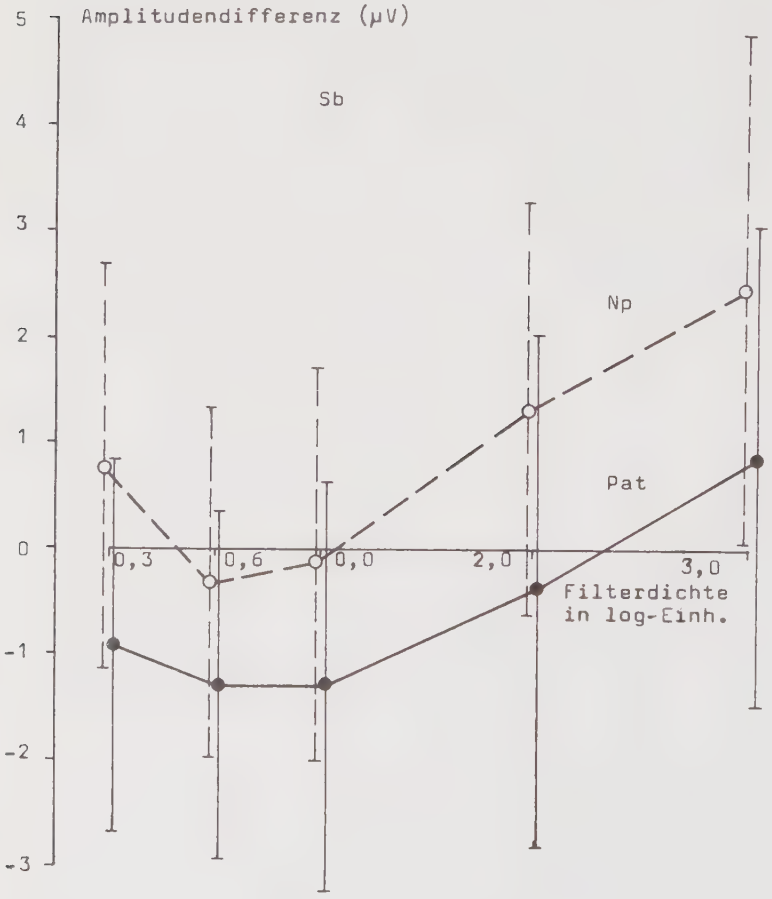


Abbildung 14

Text zu Abbildung 14: Mittlere Amplitudendifferenz D=0 - D=Filter der Normalpersonen (Np) und der Patienten (Pat) bei Sb-Stimulation. Ordinate: Potentialstärke in µV; Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten. Erklärung des Schaubildes im Text.

Andere Verhältnisse fanden wir bei StSt-Stimulation zwischen den Normalpersonen und den Patienten. Die zur Untersuchung eingesetzten Werte wurden wie oben beschrieben ermittelt, so, daß die Amplitudendifferenzen der Potentiale die bei Filteranwendung größere Werte annahmen, als die Potentiale bei D=0, mit einem negativen Vorzeichen versehen wurden (siehe Tabelle 17).

Filter in log-Einh.	Normalpersonen	Patienten
0-0,3	0,65 (1,56)	-0,45 (1,81)
0-0,6	1,20 (1,58)	-0,20 (1,61)
0-1,0	1,65 (1,60)	-0,20 (2,24)
0-2,0	2,55 (2,04)	0,50 (1,67)
0-3,0	3,60 (3,38)	1,75 (2,47)

Tabelle 17: Mittlere Amplitudendifferenzen bei StSt-Stimulation zwischen D=0 und D=Filter in uV. Die Standardabweichungen sind in Klammer angegeben. Negative Werte bedeuten eine Amplitudenzunahme gegenüber D=0.

Bei den Normalpersonen war eine größer werdende positive Amplitudendifferenz zwischen D=0 und D=0,3 bis D=3,0 zu beobachten. Das bedeutet also eine Amplitudenabnahme bei zunehmender Filterdichte. Dagegen zeigte sich bei den MS-Patienten von D=0,3 bis D=1,0 eine Zunahme der Potentiale gegenüber D=0. Erst bei D=2,0 und D=3,0 konnte eine deut-

liche Abnahme der Potentiale und zugleich ein Parallelverlauf zwischen Normalpersonen und MS-Patienten verzeichnet werden (siehe Abbildung 15).

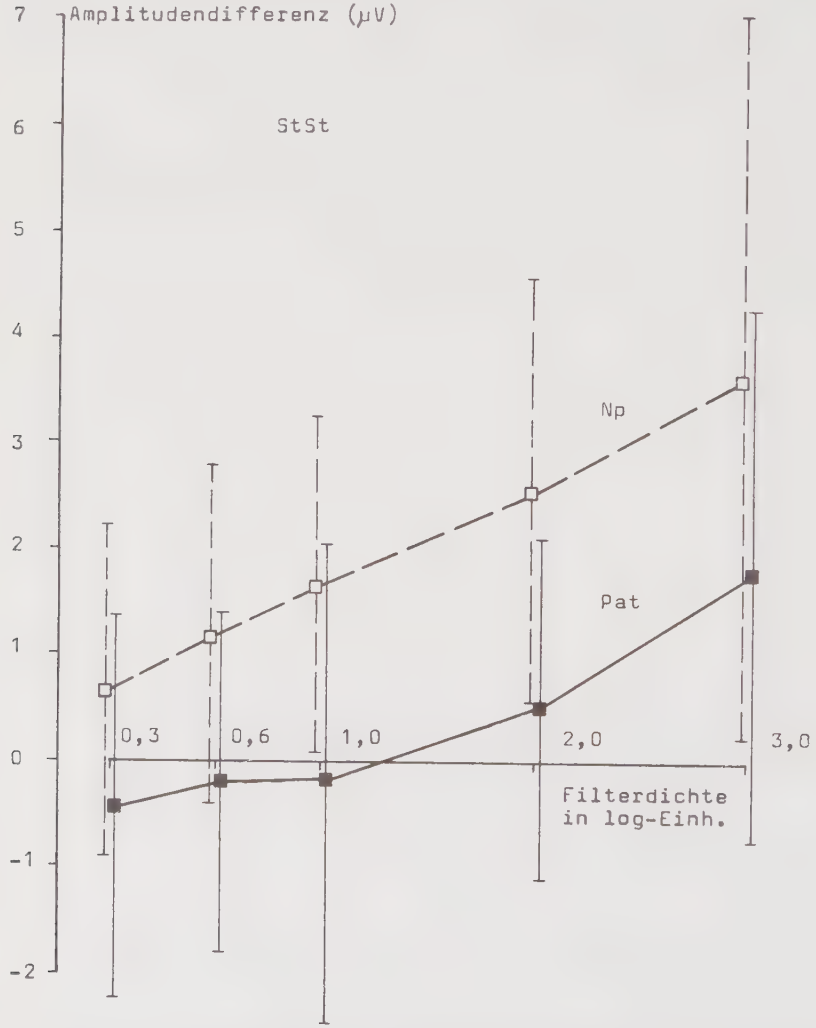


Abbildung 15: Mittlere Amplitudendifferenz D=0 - D=Filter von Normalpersonen (Np) und Patienten (Pat) bei StSt-Stimulation. Ordinate: Potentialstärke in µV; Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten.

Die Untersuchung der Kurven bis Filter D=1,0 zeigte eine signifikante Amplitudenminderung der Normalpersonen zwischen D=0,3 und D=1,0, während man eine Gleichheit für diese Abschnitte bei den MS-Patienten annehmen muß. Die Differenz zwischen Normalpersonen und Patienten war in allen untersuchten Kurvenabschnitten uneinheitlich (Hotelling-Test, Overall-Test).
Die praktische Verwendbarkeit dieser Ergebnisse wird aber durch die große Varianz der Amplituden und der Amplitudendifferenzen stark gemindert.
Wie in den vorangegangenen Untersuchungen wird auch hier ein Anstieg der Standardabweichungen mit zunehmender Filterdichte beobachtet. Diese übertrifft bei Normalpersonen mit Werten von 1,56 µV bis 3,38 µV und bei Patienten mit Werten von 1,81 µV bis 2,47 µV sogar die Werte der errechneten Amplitudendifferenzen.

7.3.3. Vergleich der Summen von Latenz und Amplitude des rechten und linken Auges

Werden die Mittelwerte der Summe der Latenzen des rechten und des linken Auges von Normalpersonen und MS-Patienten bei Sb-und StSt-Stimulation in ein Koordinatensystem eingetragen, imponieren die Kurvenverläufe der Vergleichsgruppen parallelverschoben. Eine Ausnahme sind die Messungen bei Filter D=3,0 in der Sb-Stimulation, wo sich die Werte der Kontrollgruppe an die der Patienten annähern. Dies wird auch in Abb. 16a und 16b dargestellt.
Die Varianz der Werte ist bei den Normalpersonen geringer, als bei den Patienten, wird aber bei höheren Filterdichten (D=3,0) im Gegensatz zu den Varianzen der Patienten mit Werten von 67,3 msec in Sb-Stimulation und 38,4 msec in StSt-Stimulation auffallend groß. Die Summenmittelwerte der Latenzen wurden in Tabelle 18 aufgelistet.

Filter in log-Einh.	Normalpersonen		Patienten	
	Sb	StSt	Sb	StSt
0	224,0 (10,8)	235,5 (10,9)	249,6 (39,8)	261,1 (37,6)
0,3	230,3 (12,0)	239,8 (10,1)	260,4 (33,9)	267,8 (40,4)
0,6	236,3 (11,3)	245,5 (11,0)	269,3 (31,1)	278,5 (37,5)
1,0	245,3 (12,9)	255,5 (12,4)	278,5 (35,1)	289,3 (38,8)
2,0	289,0 (18,6)	308,4 (14,8)	321,3 (37,5)	348,0 (40,5)
3,0	395,5 (67,3)	377,8 (38,4)	397,8 (51,8)	410,9 (35,4)

Tabelle 18: Mittelwerte der Summen der Latenzen des rechten und linken Auges von Normalpersonen und MS-Patienten in msec bei Sb-und StSt-Stimulation. Die Angaben in Klammer sind die Standardabweichungen.

Geringe Unterschiede in der Latenzzunahme werden zwischen Normalpersonen und Patienten sowohl bei Sb-Stimulation, als auch bei StSt-Stimulation beobachtet und durch die Steigungen der Regressionsgeraden dokumentiert. Die mittlere Steigung beträgt bei Sb-Stimulation für Normalpersonen zwischen D=0 und D=1,0 21,2 und für Patienten 28,8 bei einem Korrelationskoeffizienten von jeweils 0,99. Bei StSt-Stimulation beträgt die Steigung im besagten Abschnitt für Normalpersonen 20,1 und für Patienten 28,9 bei einem Korrelationskoeffizienten von ebenfalls 0,99. Die Latenzzunahme ist bei MS-Patienten im Abschnitt bis D=1,0 also geringfügig erhöht. Sie beträgt für Normalpersonen 21,3 msec und für MS-Patienten 28,9 msec. In StS_t-Stimulation wird in diesem Abschnitt für die Normalpersonen eine Latenzzunahme von 20,0 msec und für die Patienten eine Latenzzunahme von 27,2 msec beobachtet.

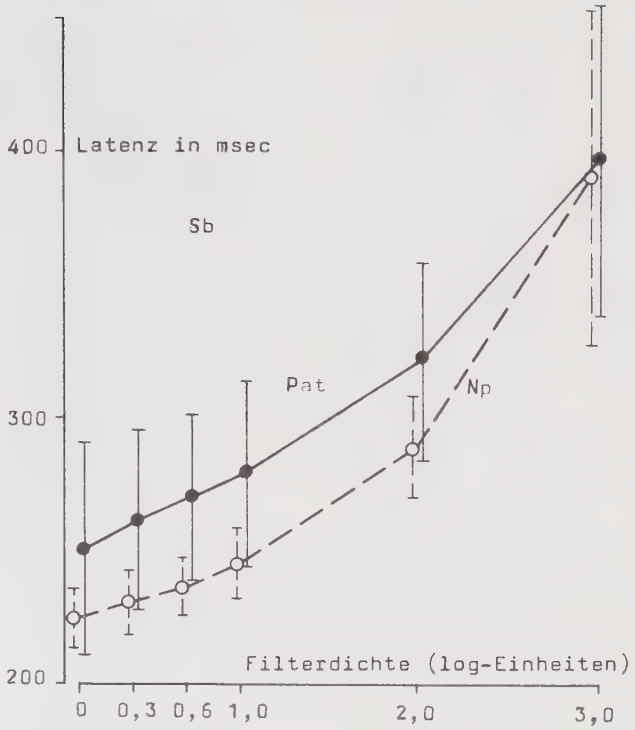


Abbildung 16a

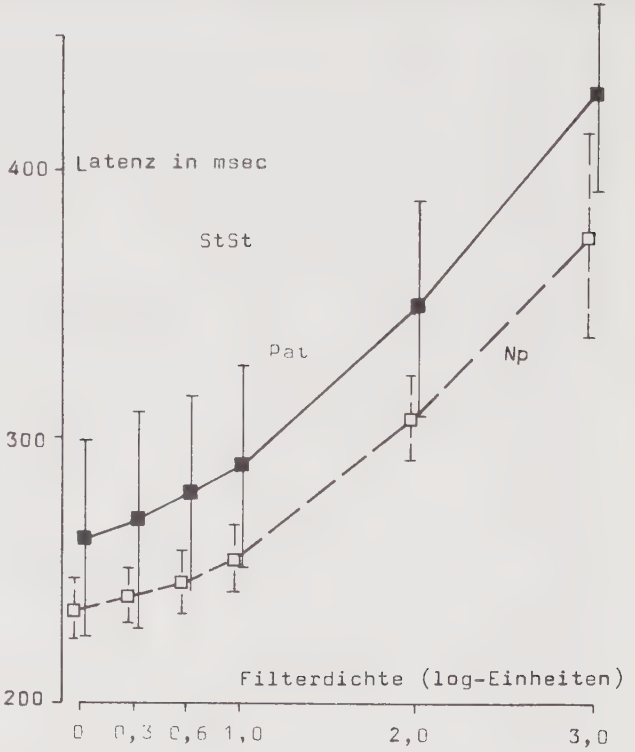


Abbildung 16b

Text zu Abblidung 16a und 16b: Mittelwerte der Summe der Latenzen des rechten und linken Auges bei Sb-Stimulation (Abb. 16a) und StSt-Stimulation (Abb.16b) von Normalpersonen (Np) und MS-Patienten (Pat). Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten; Ordinate: Latenz in msec.

Die Mittelwerte der Summen der Amplituden des rechten und des linken Auges sind in Tabelle 19 aufgelistet.

Filter in log-Einh.	Normalpersonen Sb	Normalpersonen StSt	Patienten Sb	Patienten StSt
0	14,2 (5,0)	13,3 (4,6)	10,0 (4,0)	10,9 (4,3)
0,3	14,0 (4,4)	11,7 (5,0)	12,0 (4,4)	11,6 (4,9)
0,6	14,9 (5,7)	11,0 (4,0)	12,7 (4,3)	11,2 (5,0)
1,0	14,9 (4,8)	10,1 (4,7)	12,7 (4,4)	11,3 (5,4)
2,0	11,7 (4,8)	8,5 (4,2)	10,7 (5,6)	10,1 (5,4)
3,0	9,3 (3,2)	6,5 (3,0)	8,4 (4,4)	7,3 (3,4)

Tabelle 19: Summe der Mittelwerte des rechten und linken Auges in uV von Normalpersonen und MS-Patienten in Sb-und StSt-Stimulation. Angaben in Klammer sind Standardabweihungen.

In der Sb-Stimulation erreichen die Summen der Amplituden der Normalpersonen bei allen angewandten Filterdichten höhere Werte,als die der Patienten bei vergleichbar hohen Standardabweichungen, die sich mit Werten zwischen 3,2 µV und 5,7 µV bewegen. Auffallend ist ein Anstieg der Amplituden von D=0,3 bis D=1,0 gegenüber D=0 von 0,7µV bei Normalpersonen und 2,7 µV bei Patienten.

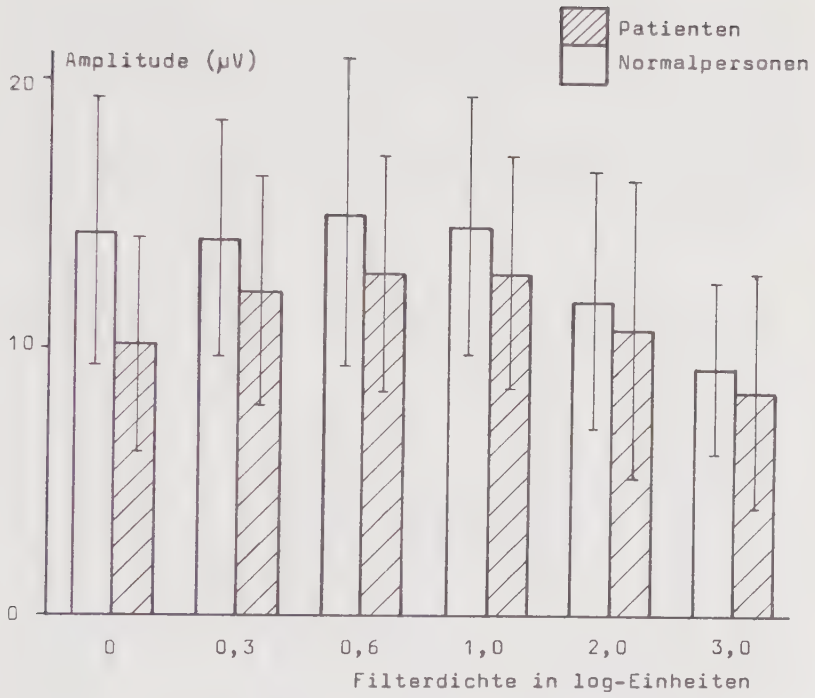


Abbildung 17: Summe der Amplituden in µV von Normalpersonen und Patienten bei Sb-Stimulation in den einzelnen Filterbereichen. Eingezeichnet sind die Summen der Mittelwerte des rechten und linken Auges und die Standardabweichungen. Weiße Säulen = Normalpersonen; gestrichelte Säulen = Patienten. Ordinate: Amplitude in µV; Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten.

In der StSt-Stimulation ist eine stetige Abnahme der Amplitudensummen des rechten und linken Auges bei den Kontrollpersonen von Filter D=0 bis D=3,0 zu beobachten. Die Summen der Amplituden bei MS-Patienten steigen von D=0 bis D=0,3 zunächst um 0,7 µV an. Bei Filter D=0,6 und D=1,0 halten die Meßwerte ein Plateau bei einem Wert von 11,2 µV bzw.

11,3 µV..Ab Filter D=0,6 nehmen die Amplituden der Patienten größere Werte an, als die Amplituden der Normalpersonen. Ab Filter D=1,0 erfolgt dann eine Verringerung der Werte um 4 µV auf 7,3 µV bei Filter D=3,0. Die Standardabweichugnen sind mit Werten von 3,0 µV bis 5,6 µV bei Normalpersonen und MS-Patienten verhältnissmäßig groß und zeugen von der großen Varianz der Amplituden.

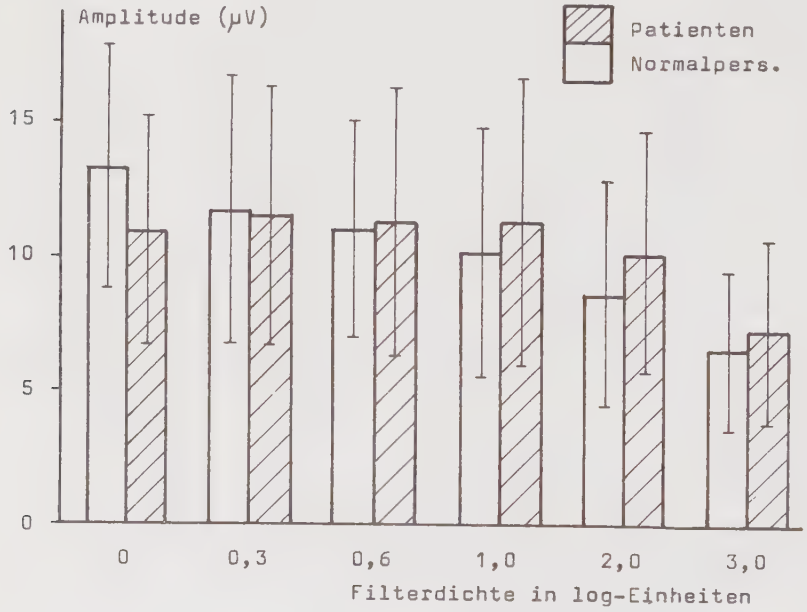


Abbildung 18: Summen der Amplituden in µV von Normalpersonen und Patienten in StSt-Stimulation bei Anwendung der einzelnen Filterbereiche. Eingezeichnet sind die Summen der Mittelwerte des rechten und linken Auges und die Standardabweichungen. Weiße Säulen = Normalpersonen; gestrichelte Säulen = Patienten. Ordinate: Amplitude in µV; Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten.

7.3.4. Vergleich der interocularen Differenzen von Latenz und Amplitude bei Kontrollpersonen und MS-Patienten bei Sb-und StSt-Stimulation

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Interocularen Latenzdifferenzen bei Normalpersonen und Patienten in Sb-und StSt-Stimulation sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Filter in log-Einh.	Normalpersonen		Patienten	
	Sb	StSt	Sb	StSt
0	2,5 (2,6)	4,0 (3,5)	8,7 (8,4)	10,7 (10,9)
0,3	3,8 (4,3)	3,5 (4,0)	9,6 (8,5)	11,7 (8,9)
0,6	2,3 (3,4)	3,3 (3,4)	11,1 (10,3)	11,5 (10,6)
1,0	3,3 (3,6)	1,6 (3,4)	10,2 (9,0)	14,6 (9,9)
2,0	5,5 (6,9)	4,7 (5,1)	11,7 (16,6)	18,5 (21,8)
3,0	9,5 (9,6)	7,5 (5,8)	17,8 (13,5)	18,7 (19,0)

Tabelle 20: Mittelwerte der inteocularen Latenzdifferenzen von Normalpersonen und MS-Patienten in msec bei Sb-und StSt-Stimulation. Angaben in Klammer sind Standardabweichungen.

In der Sb-Stimulation ist bei zunehmender Filterdichte ein vergleichbares Ansteigen der interocularen Latenzdifferenzen zwischen Kontrollpersonen und MS-Patienten zu beobachten. Dabei nehmen die Standardabweichungen Werte an, die die Mittelwerte der interocularen Differenzen übersteigen. Bildet man die Differenzen der in Tab. 20 stehenden Mittelwerte zwischen Normalpersonen und Patienten, so erhalten wir Werte von Filter D=0 bis D=3,0, die

von 5,8 msec bis 8,8 msec streuen. Daher kann, auch in Anbetracht der großen Standardabweichungen, von keinem Unterschiedlichem Effekt der Filter zwischen den beiden Testgruppen ausgegangen werden (Siehe Abbbildung 19).

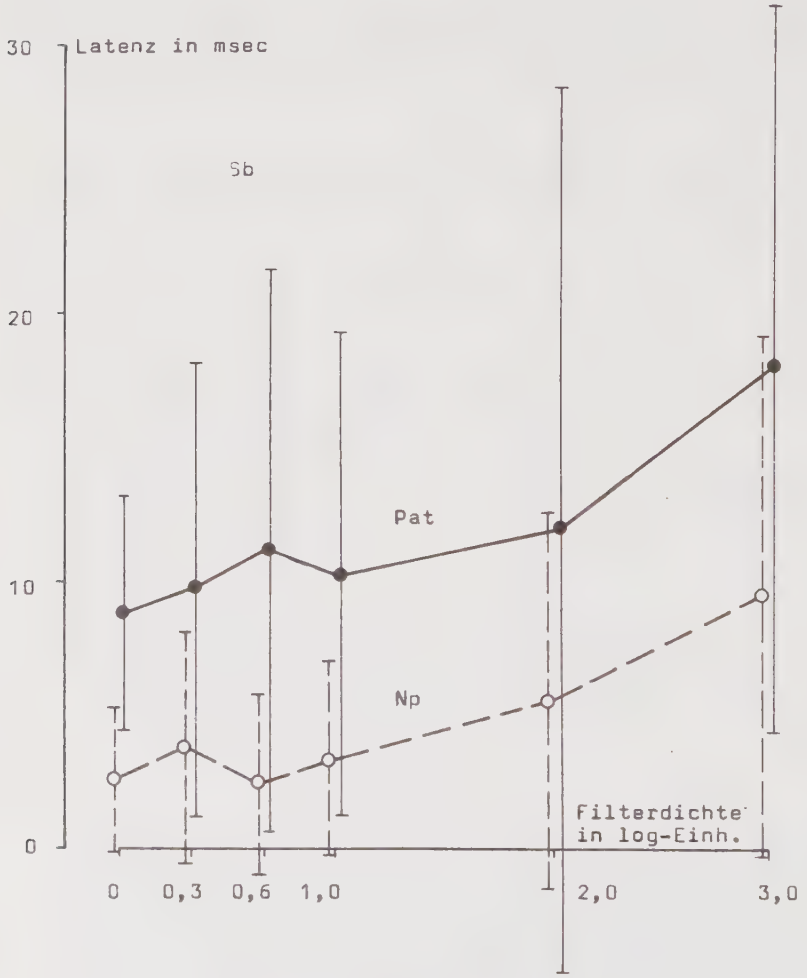


Abbildung 19: Mittlere interoculare Latenzdifferenz von Normalpersonen (Np) und MS-Patienten (Pat) bei Sb-Stimulation. Ordinate: Latenz in msec; Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten.

In StSt-Stimulation kann man beim Vergleich der Mittelwerte der interocularen Latenzdifferenzen zwischen Normalpersonen und MS-Patienten von Filter D=0 bis D=0,6 keine unterschiedliche Auswirkung der Filter auf die Testgruppen beobachtet. Ab Filter D=1,0 bis D=3,0 divergieren die Meßwerte der interocularen Latenzdifferenzen stärker auseinander. Bildet man die Differenz in den einzelnen Filterbereichen zwischen den Meßwerten der Normalpersonen und den Meßwerten der MS-Patienten, so erhalten wir von D=0 bis D=0,6 die Werte 6,7 msec, 8,2 msec und 8,2 msec und von Filter D=1,0 bis D=3,0 erhalten wir die Werte 13,0 msec, 13,8 msec und 11,2 msec. Damit kann ein paralleler Verlauf der beiden Kurvenabschnitte für Normalpersonen und MS-Patienten nicht ausgeschlossen werden (siehe Abbildung 20). Eine signifikante Differenzzunahme bei D=1,0 gegenüber D=0,6 konnte durch eine multivariante Varianzanalyse nachgewiesen werden (Hotelling Test).

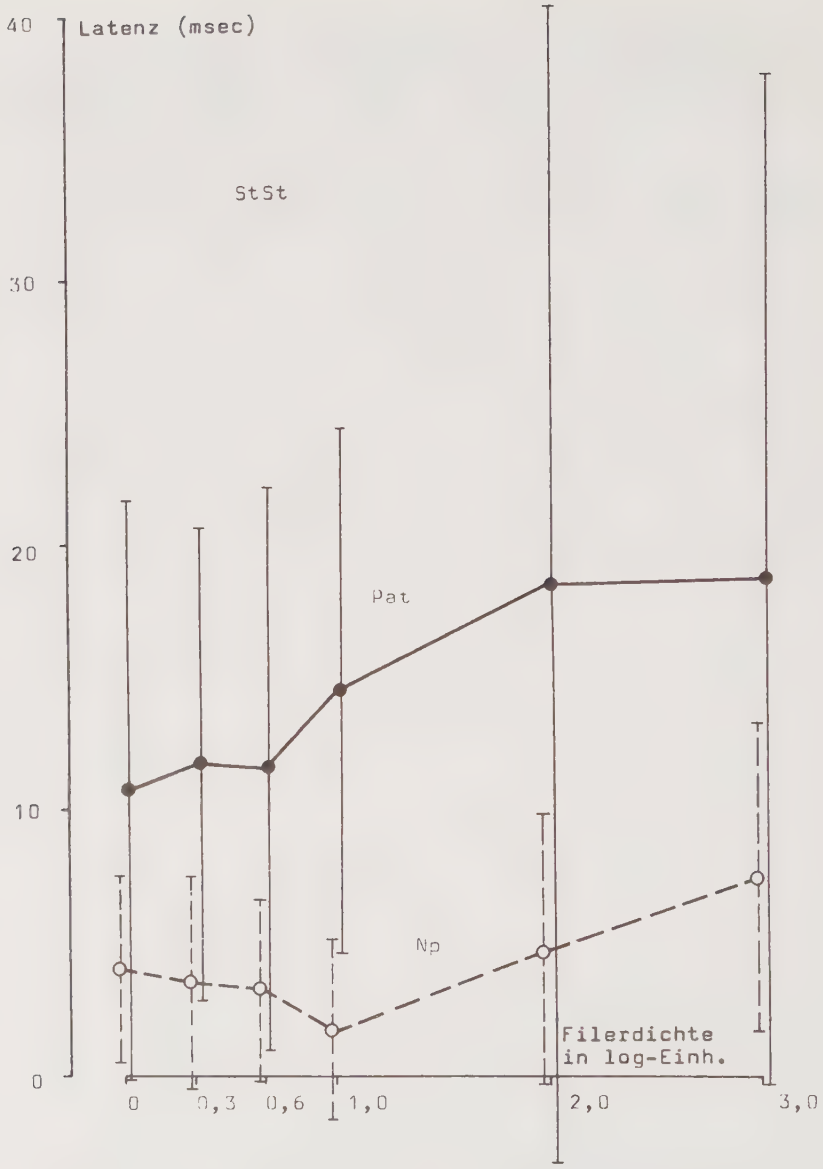


Abbildung 20: Mittlere interoculare Latenzdifferenz von Normalpersonen (Np) und Patienten (Pat) bei StSt-Stimulation. Ordinate: Latenz in msec; Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten.

Die interocularen Differenzen der Amplituden sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Filter in log-Einh.	Normalpersonen		Patienten	
	Sb	StSt	Sb	StSt
0	1,0 (0,8)	1,0 (0,9)	1,0 (0,8)	2,0 (1,3)
0,3	1,0 (0,8)	1,4 (1,2)	1,5 (1,1)	2,1 (2,0)
0,6	1,0 (1,0)	1,3 (1,0)	1,3 (1,4)	1,9 (1,9)
1,0	1,1 (0,8)	0,9 (0,7)	1,7 (1,5)	2,0 (1,5)
2,0	0,8 (0,5)	0,9 (0,8)	1,5 (1,7)	1,4 (1,5)
3,0	1,1 (0,6)	1,0 (1,2)	1,8 (1,7)	1,0 (0,8)

Tabelle 21: Mittlere interoculare Amplitudendifferenz in μV Von Normalpersonen und MS-Patienten in Sb-und StSt-Stimulation. Angaben in Klammer sind Standardabweichungen

Während bei den Normalpersonen in Sb-Stimulation die interocularen Amplitudendifferenzen keine gravierenden Veränderungen zwischen den einzelnen Filterbereichen aufweisen, kann man bei den MS-Patienten ab D=0,3 einen geringen plateauartigen Anstieg der interocularen Amplitudendifferenzen sehen. Die Standardabweichungen sind annähernd so groß wie die Mittelwerte, was ein Hinweis auf die große Varianz der Amplituden ist (Abbildung 21a). Bei der StSt-Stimulation findet von D=1,0 bis D=3,0 eine Annäherung der inteocularen Amplitudendifferenzen der MS-Patienten an die interocularen Differenzen der Normalpersonen statt.

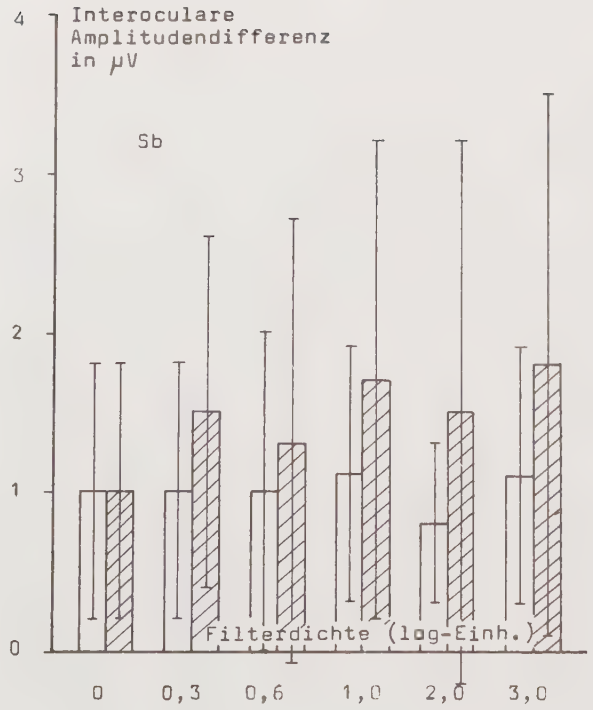


Abbildung 21a

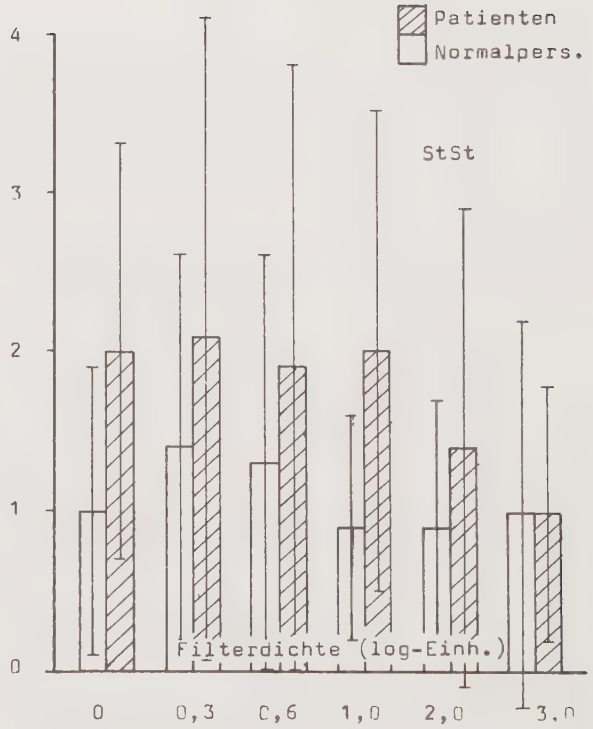


Abbildung 21b

Text zu Abbildung 21a und 21b: Mittlere interoculare Amplitudendifferenz zwischen Normalpersonen und MS-Patienten in Sb-Stimulation (Abb.21a) und StSt-Stimulation (Abb.21b). Weiße Säulen = Normalpersonen; gestrichelte Säulen = Patienten. Ordinate: Interoculare Amplitudendifferenzen in µV; Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten.

7.3.5. Vergleich zwischen Patienten-Augen mit normalen Sb-Latenzen bei Filter D=0 und solchen mit pathologisch verlängerten Sb-Latenzen bei Filter D=0 in Sb-und StSt-Stimulation

In der folgenden Untersuchung wurden die Augen der Patienten in solche mit normalen Sb-Latenzen bei Filter D=0 (≤123msec) und solche mit pathologisch verlängerten Sb-Latenzen bei Filter D=0 (>123msec) aufgeteilt. Dabei fanden wir 22 Patienten-Augen mit normalen Gipfellatenzen und 24 Patienten-Augen mit verlängerten Gipfellatenzen unter den für diese Untersuchung abgeleiteten Probanten. Verglichen wurden sodann zwischen beiden Testgruppen die Mittelwerte der Ergebnisse von Latenz und Amplitude in Sb-und StSt-Stimulation. Die für diese Untersuchung gebildeten Mittelwerte von Latenz und Amplitude in beiden Stimulationsformen sind in Tabelle 22 aufgelistet.

Bei den Latenzen wurde in Sb-Stimulation eine praktisch gleiche Wirkung der Filter auf die untersuchten Testgruppen festgestellt. Dies dokumentieren eindrucksvoll die in ein Koordinatensystem eingetragenen Werte der beiden Vergleichsgruppen in Form von parallelverlaufenden Kurvenscharen (siehe Abbildung 22). Eine geringe Annäherung der Kurven zueinander ist zwischen Filter D=1,0 und D=3,0 auf Grund eines stärkeren Anstiegs der Werte der Augen mit normalen Sb-Latenzen bei D=0 zu beobachten. Die Standardabweichungen der Latenzen sind bei D=3,0 merklich größer als in den übrigen Filterdichten.

Erwartungsgemäß ist die Varianz der Werte bei Augen mit verlängerten Sb-Latenzen größer als in der Vergleichsgruppe.

Filter in log-Einh.	Latenz in msec		Amplitude in µV	
	Sb	StSt	Sb	StSt
Normale Sb-Latenzen bei D=0				
0	113,4 (6,1)	120,2 (8,9)	4,7 (1,7)	4,8 (1,6)
0,3	116,1 (7,9)	123,4 (12,5)	5,2 (1,1)	5,2 (1,7)
0,6	121,6 (6,3)	126,8 (12,4)	5,9 (1,8)	5,0 (1,7)
1,0	125,9 (7,5)	133,0 (14,9)	6,0 (1,3)	4,4 (1,7)
2,0	147,7 (7,2)	163,6 (17,9)	4,9 (1,9)	4,4 (1,7)
3,0	189,1 (23,8)	196,4 (16,7)	4,1 (2,2)	3,5 (1,5)
Verlängerte Sb-Latenzen bei D=0				
0	139,4 (14,6)	144,2 (18,2)	5,3 (2,4)	6,0 (3,0)
0,3	142,9 (15,0)	147,9 (17,7)	6,7 (3,0)	6,4 (3,5)
0,6	146,3 (15,9)	150,6 (19,1)	6,8 (2,7)	6,2 (3,4)
1,0	151,3 (17,4)	156,3 (19,7)	6,7 (3,2)	6,7 (3,5)
2,0	172,5 (22,8)	181,3 (22,9)	5,8 (3,6)	5,7 (2,9)
3,0	208,5 (28,4)	213,8 (23,3)	4,3 (2,4)	3,9 (2,0)

Tabelle 22: Mittelwerte von Latenz (msec) und Amplitude (µV) in Sb-und StSt-Stimulation der Patienten-Augen mit normalen Sb-Latenzen bei Filter D=0 und der Patienten-Augen mit verlängerten Latenzen bei Sb-Stimulation und Filter D=0.

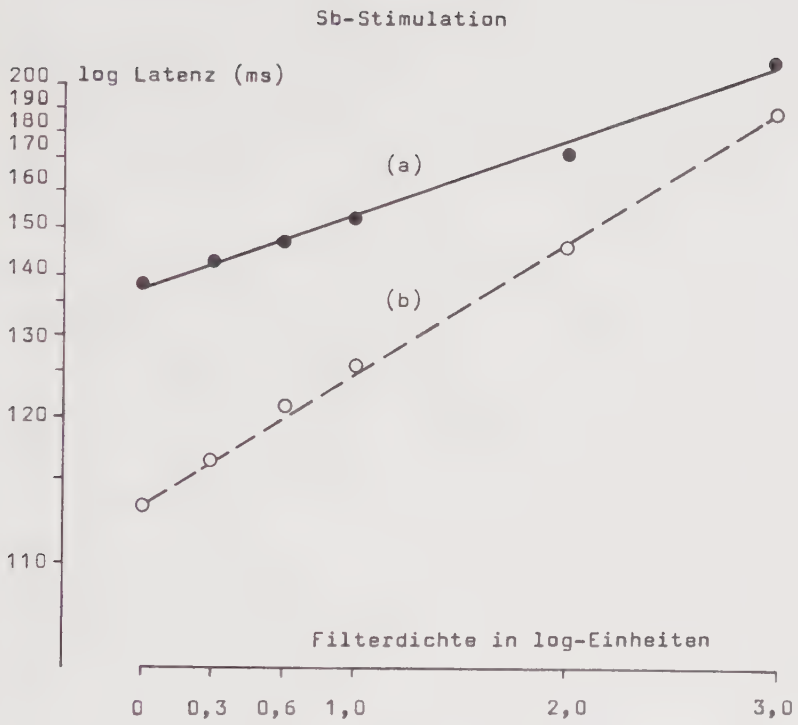


Abbildung 22: Mittlere Latenzen von Patienten-Augen mit pathologisch verlängerten Sb-Latenzen bei D=0 (a) und von Patienten-Augen mit normalen Sb-Latenzen bei D=0 (b). Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten; Ordinate: Log-Latenz in msec. Standardabweichungen siehe Tabelle 22.

In StSt-Stimulation verhalten sich die Werte der untersuchten Gruppen ähnlich den Werten, die in Sb-Stimulation abgeleitet wurden. Von Filter D=0 bis Filter D=1,0 beobachten wir einen parallelen Verlauf der in ein Koordinatensystem eingetragenen Werte der Latenzen. Ab Filter D=1,0 steigen die Werte der Patienten-Augen mit normalen

Sb-Latenzen bei D=0 stärker an, wie die Vergleichsgruppe, so, daß eine Annäherung der Kurven bis Filter D=3,0 stattfindet (siehe Abbildung 23).
Die Standardabweichungen je Kontrollgruppe imponieren von Filter D=0 bis Filter D=3,0 als gleich große Werte. Gegenüber den Patienten-Augen mit normalen Sb-Latenzen bei D=0 finden wir in der Vergleichsgruppe größere Standardabweichungen.

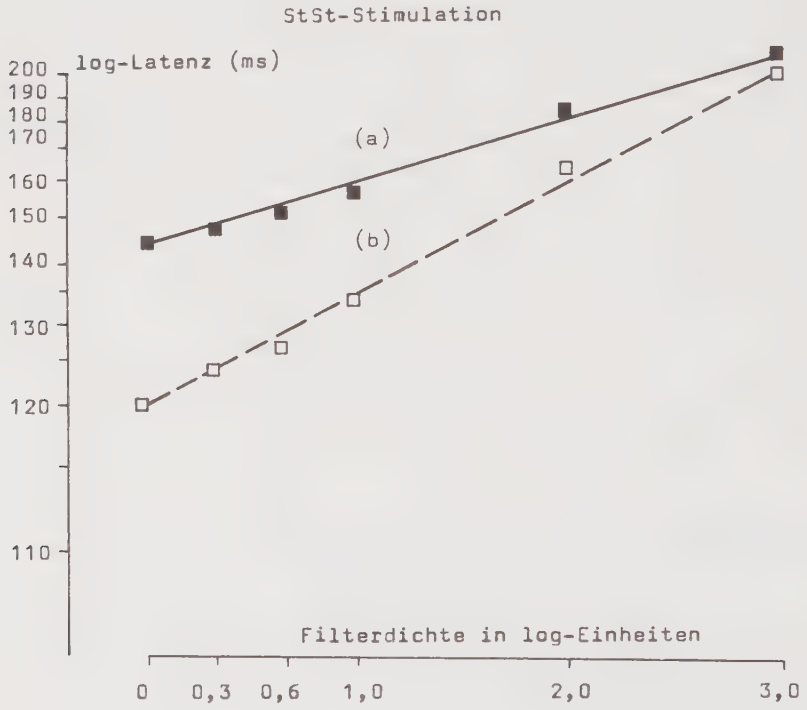


Abbildung 23: Mittlere Latenzen in StSt-Stimulation von Patienten-Augen mit pathologisch verlängerten Sb-Latenzen bei Filter D=0 (a) und von Patienten mit normalen Sb-Latenzen bei D=0 (b). Abszisse: Filterdichte in log-Einh.; Ordinate: Log-Latenz in msec. Standardabweichungen siehe Tab.22.

Ein Vergleich der Amplituden der beiden Testgruppen in Sb-und StSt-Stimulation zeigt keine große Divergenz in einem der Filterbereiche, so, daß auch hier von einem parallelen Verlauf der Kurven gesprochen werden kann (Abb. 24 und 25).

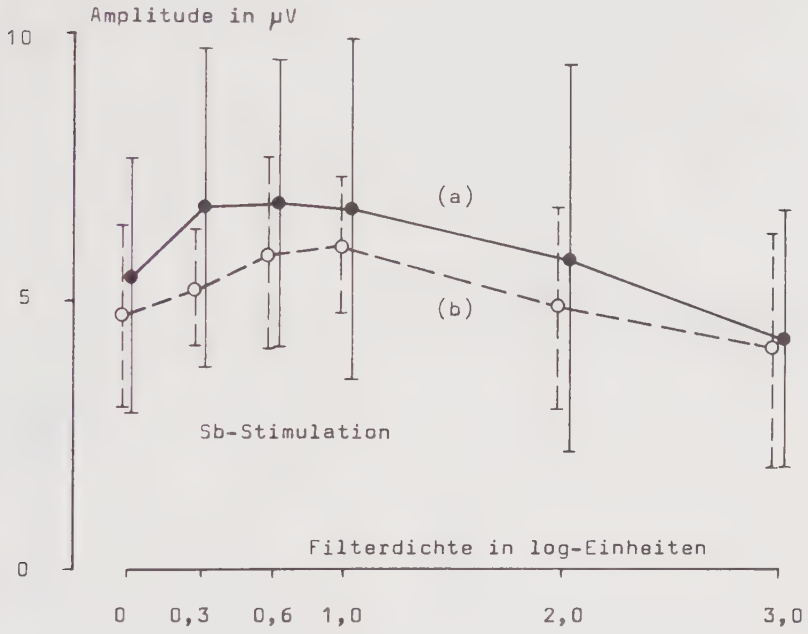


Abbildung 24: Mittlere Amplituden in Sb-Stimulation von Patienten-Augen mit pathologisch verlängerten Sb-Latenzen bei D=0 (a) und von Patienten mit normalen Sb-Latenzen bei D=0 (b). Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten; Ordinate: Amplitude in µV.

Es fällt aber auf, daß für die Amplituden der Augen mit pathologisch verlängerten Latenzen sowohl in Sb-Stimulation als auch in StSt-Stimulation in allen Filterbereichen

höhere Potentiale bei größeren Standardabweichungen aufgezeichnet wurden, wie für die Vergleichsgruppen. Eine Annäherung der Amplituden bei Filter D=3,0 wird durch eine größere Amplitudenminderung bei den Patienten-Augen mit pathologisch verlängerten Sb-Latenzen bei Filter D=0 in diesem Filterbereich herbeigeführt.

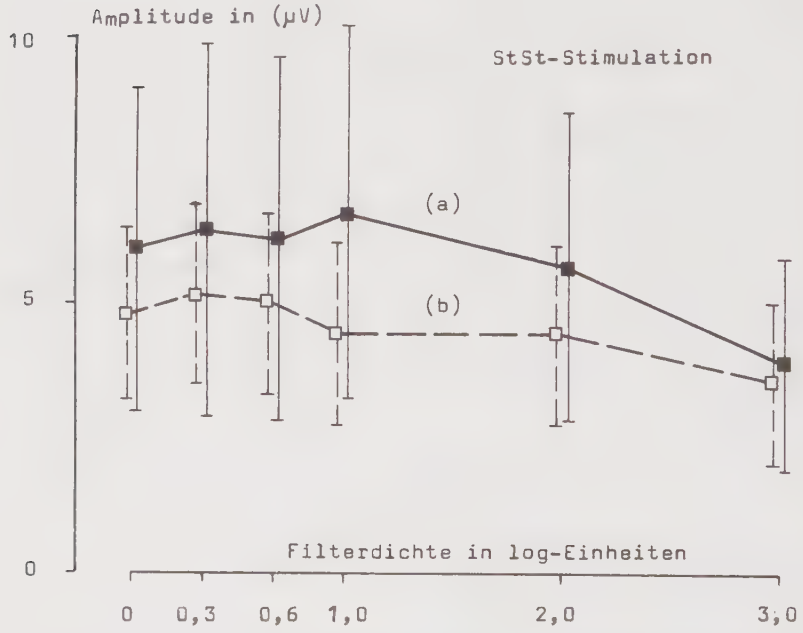


Abbildung 25: Mittlere Amplituden und Standardabweichungen in StSt-Stimulation von Patienten-Augen mit pathologisch verlängerten Sb-Latenzen bei D=0 (a) und von Patienten-Augen mit normalen Sb-Latenzen bei Filter D=0 (b). Abszisse: Filterdichte in log-Einheiten; Amplitude: Amplitude in µV.

7.3.6. Häufigkeit pathologischer Latenzen bei verschiedenen Filterdichten

Von der Normalpopulation wurden für alle Filterdichten die oberen Normgrenzen errechnet (Mittelwert plus zwei Standardabweichunen). Die Latenzen der visuell evozierten Potentiale der MS-Patienten wurden mit diesen oberen Normwerten verglichen. Wie die Tabellen 23a und 23b für Schachbrett-und Steady-Stade-Stimulation zeigen, ergab sich durch Vorsetzen der einzelnen Filter keine Steigerung der diagnostischen Treffsicherheit. Bei den Filtern D=2,0 und D=3,0 war wegen der hohen Streuung der Normwerte die Trefferquote für pathologische Befunde sehr gering.

Filter in log-Einh.	obere Normgrenze (ms)	normale Befunde (n)	pathologische Befunde (n)
0	123	22	24
0,3	127	24	22
0,6	130	23	23
1,0	136	25	21
2,0	165	27	19
3,0	265	45	1

Tabelle 23a: Häufigkeit pathologischer Latenzen bei der Schachbrettstimulation (23 MS-Patienten, 46 Augen).

Filter in log-Einh.	obere Norm-grenze (ms)	normale Befunde (n)	pathologische Befunde (n)
0	129	20	26
0,3	131	21	25
0,6	138	24	22
1,0	146	28	18
2,0	178	33	13
3,0	220	37	9

Tabelle 23b: Häufigkeit pathologischer Latenzen bei der StSt-Stimulation (23 MS-Patienten, 46 Augen).

7.3.7. Vergleich der Regressionskoeffizienten für die Leuchtdichte - Latenzfunktion im Bereich zwischen Filter D=0 bis D=1,0

Cant et. al. (1978) hatten deutliche Variationen der Regressionskoeffizienten bei ihren MS-Patienten gegenüber der Normpopulation für die Funktion Leuchtdichte gegen Latenz für D=0 bis D=1,0 gefunden. Wie in Kapitel 7.1. festgestellt wurde, besteht für unsere Versuchsbedingungen eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Leuchtdichte und dem Logarithmus der Latenz bis zu einer Filterdichte von D=1,0. Wir berechneten für diesen Bereich von den Meßwerten von den Augen der Normalpersonen und von denen der MS-Patienten die Steigungen der Regressionsgeraden. Die Abbildung 26 zeigt die Verteilung der Steigunggen für die normalen Augen, für die Augen der MS-Patienten mit normaler Latenz und für die Augen der MS-Patienten mit pathologischer Latenz bei Filter D=0 (>123msec). Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Steigungskoeffizienten fand sich nicht. Der Mittelwert der Steigungskoeffizienten lag für die Normalpersonen bei 10,68($\pm$ 5,49); Abweichungen der Steigungskoeffizienten (=Mittelwert $\pm$ 2s) ergaben sich für die 42 Augen der Gesunden dreimal, für

die Augen der MS-Patienten fünfmal. Die Berechnung der Steigungskoeffizienten erbrachte also keine verbesserte Trefferquote bei den MS-Patienten.

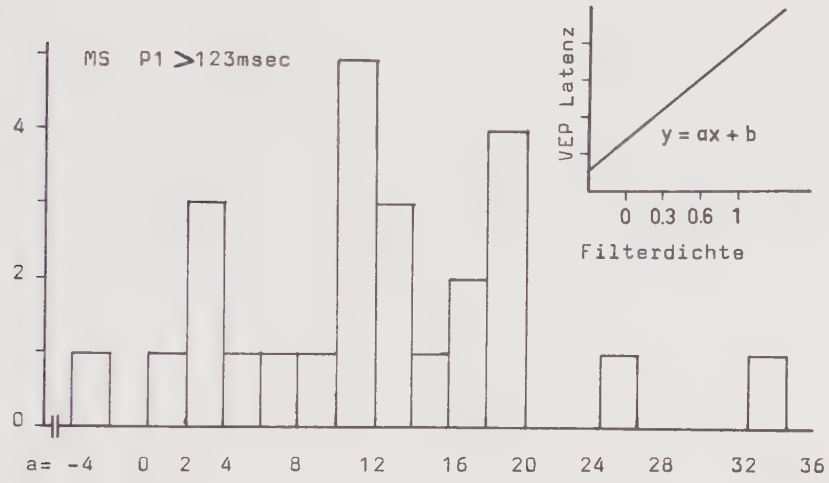


Abbildung 26a: Text siehe Seite 92

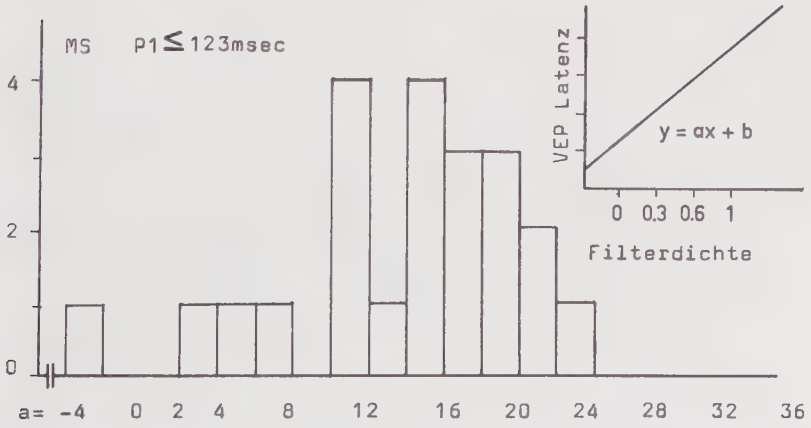


Abbildung 26b: Text siehe Seite 92

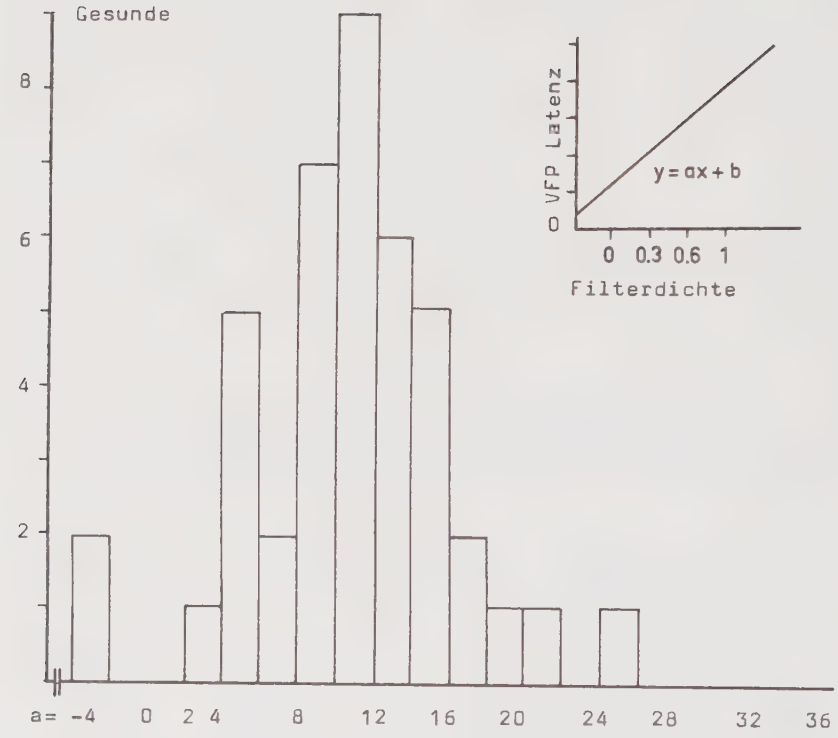


Abbildung 26c: Gruppierte Häufigkeit der Steigungskoeffizienten der Funktion: Leuchtdichte - Latenz (Sb-Stimulation) für gesunde Normalpersonen (42 Augen) in Abb.26c, für normale Augen der MS-Patienten (22 Augen) in Abb.26b und für erkrankte Augen der MS-Patienten (24 Augen) in Abb.26a.

8. Diskussion

Der Forderung nach einer möglichst frühen Diagnose bei der Multiplen Sklerose, schon bei Auftreten der ersten klinischen Symptome, stehen die heute leider noch unzulänglichen diagnostischen Methoden gegenüber. Ein wesentlicher Schritt zur Optimierung der nicht invasiven Diagnostik war die Erfassung und Registrierung elektrophysiologischer Vorgänge im Bereich der sensiblen, akustischen und optischen Bahnen im peripheren und zentralen Nervensystem durch die Technik der evozierten Potentiale.
Die zunächst verwendeten globalen und fovealen blitzevozierten VEPs zeigten aber schon bei gesunden Versuchspersonen eine so große Variabilität der Latenzen (Namerow und Enns, 1972), daß sie in der Praxis nicht verwendet werden konnten, um zwischen Gesunden und MS-Kranken zu differenzieren. Erst die Schachbrettmusterstimulation ergab bei MS-Patienten eine hohe Rate pathologischer Latenzverlängerungen (Asselman 67%, Lowitzsch 73%, Hennerici 61%).

Matthews et al. (1977) wiesen darauf hin, daß verlängerte Latenzen der visuell evozierten Potentiale, wie man sie häufig bei MS-Patienten findet, nicht ausschließlich zur frühen Diagnose der Multiplen Sklerose geeignet sind, da andere demyelinisierende Erkrankungen des Sehnerven dieselben Phänomene bewirken. Andererseits beschreiben Hoeppner et al. (1978), daß die Latenzdifferenzen zwischen dem rechten und dem linken Auge für eine Früherkennung der Multiplen Sklerose als sensiblere Parameter zu betrachten sind als die absolute Latenzverzögerung gegenüber den Normalwerten. Demgegenüber kamen Rossini et al. (1979) zu dem Ergebnis, daß die Differenz zwischen fovealer Reizung und peripherer Stimulation der Retina häufig eine Einbeziehung des visuellen Systems in den demyelinisierenden Krankheitsprozeß der Multiplen Sklerose anzeigt.

Wir haben in unserer Arbeit den Einfluß der Lichtintensität des Reizmusters auf die Latenzen und Amplituden der visuell evozierten Potentiale von MS-Patienten und Gesunden geprüft und verglichen. Dabei kam es uns bei der Auswahl der Patienten mehr auf eine gesicherte Diagnose ihrer Erkrankung an als auf pathologische VEPs in den bislang durchgeführten routinemäßigen Untersuchungen. Wir verglichen dabei die Augen mit normalen Sb-Latenzen und pathologischen Sb-Latenzen.

Schachbrettstimulation

Wir fanden bei unseren 20 gesunden Probanden in der Schachbrettstimulation ohne Filter einen Normalwert von P1 von 112,0 msec (s=5,71). Diese Latenz stimmt bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Versuchsbedingungen mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (siehe hierzu Tabelle 2). Bei Verminderung der Lichtintensität des Reizmusters durch Vorsetzen von Graufiltern über drei logarithmische Einheiten tritt erwartungsgemäß eine Latenzverzögerung auf, die, trägt man die Werte in ein doppellogarithmisches Koordinatensystem ein, einen linearen Kurvenanstieg aufweist. Bei Filterstärken, die größer als D = 3,0 sind, strebt die Latenz gegen unendlich. Die Latenzzunahme über eine log-Einheit beträgt bei uns 10,6 msec und ist damit mit den Ergebnissen von Cant et al. (1978) vergleichbar, die eine Zunahme von 12,3 msec fanden. Mit zunehmender Filterdichte werden die Standardabweichungen der Latenzen größer, was sicherlich neben einer Zunahme der individuellen Unterschiede, die besonders in Grenzbereichen sichtbar wird, auch auf eine schwierigere Auswertung der in den Bereichen hoher Filterdichte vermehrt aufgesplitterten Potentiale zurückzuführen ist. Eine exponentielle Zunahme der Latenz bei geringer werdender Lichtintensität, wie sie von Halliday et al. (1973b) und Cant et al. (1978) postuliert werden, kann hier allenfalls bis zu einer log-Einheit Filterdichte bei Vernachlässigung der geringen Steigungsunterschiede vergleichbarer Kurvenabschnitte unterstellt werden.

Bei den VEP-Amplituden fanden wir ohne Filter für die 20 Normalpersonen einen Mittelwert von 7,12 uV (s=2,54µV). Diese Potentialamplitude entspricht den Werten vergleichbarer Arbeiten in der Literatur die z.B. mit 7,5 µV (s= 3,26µV) bei Halliday et al. (1972c) oder 9,2 µV (s=4,8µV) bei Asselman et al. (1978) angegeben werden. Bei zunehmender Filterdichte von D = 0 bis D = 1,0 kann keine Verringerung der Potentialamplituden beobachtet werden. Von Filter D = 1,0 bis Filter D = 3,0 sinkt dann die Amplitude um 2,47 µV ab. Die Standardabweichungen der Mittelwerte sind mit Werten von ca. 50% der mittleren Amplitudenwerte verhältnismäßig groß, aber durchaus mit den Angaben anderer Arbeiten übereinstimmend.

Bei den 23 Patienten mit Multipler Sklerose fanden sich (ohne Filter) in der Schachbrettstimulation mittlere Latenzen für das rechte Auge von 126,3 msec (s=15,9msec) und für das linke Auge von 127,6 msec (s=18,8msec). Diese Latenzunterschiede waren gegenüber der Normalpopulation signifikant. Die Standardabweichungen erreichten größere Werte, als die bei den Normalpersonen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß nur etwa die Hälfte der untersuchten Augen der MS-Patienten normale Latenzen aufwiesen. Dabei war die Aufsplitterung der Potentiale im Vergleich zu den Normalpersonen ebenfalls häufiger. Insbesondere traf dies bei Filter D = 3,0 zu, wo wegen der Unkenntlichkeit der Peaks nur 22 rechte Augen und 21 linke Augen ausgewertet werden konnten. Pathologische Latenzen hatten im Krankheitsstadium MS I 72% der Patienten und eine pathologische interokuläre Latenzdifferenz bestand bei 22% der Patienten. Diese Ergebnisse liegen an der unteren Grenze der in der jüngeren Literatur erwähnten Trefferquoten (siehe Tabelle 1). Dies mag auch daran liegen, daß auf eine Diskriminierung ob eine Retrobulbärneuritis durchgemacht wurde, oder nicht, verzichtet wurde.
Werden die Werte der Gipfellatenzen des ersten positiven

Peaks in ein doppellogarithmisches Koordinatensystem eingetragen, ergibt sich wieder das Bild einer linear ansteigenden Funktion.mit abnehmender Leuchtdichte. Die Steigung war in Abhängigkeit von der Filterdichte mit der Steigung bei den Normalpersonen vergleichbar. Die Identität der Filterwirkung bei Patienten und Normalpersonen wird deutlich, wenn man die Latenzzunahme pro Filterdichteeinheit zwischen beiden Gruppen vergleicht.(siehe hierzu Abbildung 11a und 11b). Hier ist ein Unterschied in der Latenzzunahme nur bei Filter D = 3,0 zu beobachten, wo allerdings auch die größten Standardabweichungen sowohl bei den Normalpersonen, als auch bei den Patienten zu finden sind. Insgesamt finden wir bei den MS-Patienten größere Standardabweichungen, als bei den Normalpersonen.

Bei der Auswertung der Amplituden fanden sich in Schachbrettstimulation bei 30% der Patienten im Krankheitsstadium MS I Amplituden, die als pathologisch zu betrachten waren. Die Mittelwerte bei Filter D = 0 betrugen 4,83 µV (s=2,05µV) für das rechte Auge und 5,22 µV (s=2,11µV) für das linke Auge. Damit waren diese Werte kleiner als bei den Normalpersonen. Es fand sich aber mit zunehmender Filterdichte von D = 0 bis D = 1,0 ein Anstieg der Amplituden bis 6,54 µV und erst von Filter D = 1,0 bis Filter D = 3,0 nahmen die Amplituden ab. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu dem Ergebnis von Kuhnt (1967), der die Abhängigkeit der Amplituden von der Leuchtdichte durch eine Exponentialfunktion beschrieb. Vergleicht man die Amplituden zwischen Normalpersonen und MS-Patienten in allen Filterdichten, so läßt sich wieder eine gleichartige Beeinflussung der Potentiale durch die Leuchtdichteänderung in beiden Gruppen erkennen. Dabei sind die Standardabweichungen der Amplituden bei Normalpersonen und MS-Patienten so groß, daß eine praktische Verwendung der Potentialamplituden in der klinischen Diagnostik nicht erfolgen sollte. In dieser Ansicht stimmen wir mit Kayed et al. (1978) überein,

Steady-Stade-Stimulation

Bei den Normalpersonen fanden wir in der StSt-Stimulation ohne Filter eine mittlere Latenz für P1 von 117,5 msec (s=5,69msec). Dies entspricht den Ergebnissen von Milner et al. (1974), der mit einer anderen Methode (Fourier-Analyse) eine mittlere Latenz von 123,5 msec bestimmte.
Bei der Verringerung der Lichtintensität durch die Neutralfilter wird auch hier, wie in der Sb-Stimulation, eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Leuchtdichte und dem Logarithmus der Latenz deutlich. Die in den Ableitungen noch aufgezeichneten Maxima von P2 und P3 verhalten sich identisch mit P1 in allen angewandten Filterdichteeinheiten.
Bei den Normalpersonen nehmen die Amplituden von einem Normalwert mit Filter D = 0 von 6,6 μV (s=2,44μV) erwartungsgemäß mit zunehmender Filterdichte stetig ab. Die Standardabweichungen erreichen wie in Schachbrettstimulation 50% der Amplitudenmittelwerte. Identische Beobachtungen macht man wieder für die Amplituden von P2 und P3, die sich demnach also wie P1 verhalten.

Bei den Patienten mit Multipler Sklerose im Stadium MS I hatten 89% pathologisch verlängerte Gipfellatenzen. Damit war die Quote um 17% größer als bei Schachbrettstimulation. Dagegen war die Quote der pathologischen interocularen Differenzen mit 22% bei den Patienten im Krankheitsstadium MS I gleichwertig mit den Ergebnissen in Schachbrettstimulation. Die Latenzmittelwerte waren für P1 mit 130,8 msec (s=15,42msec) für das rechte Auge und 134,5 msec (s= 21,84msec) für das linke Auge pathologisch verlängert bei Standardabweichungen, die um mehr als das dreichfache gegenüber den Standardabweichungen bei den Normalpersonen vergrößert waren. Bei Anwendung der unterschiedlichen Filter ergaben sich, wie bei den Gesunden, linear ansteigende Werte, deren Verhalten sich zwischen den Maxima P1, P2 und P3 nicht unterschied. Ein Vergleich der Kurven mit denen

der Normalpersonen zeigte die Identität der Filterwirkung in beiden Versuchsgruppen. Hier wurde selbst die Diskrepanz der Latenzunahme bei Filter D =3,0, deren Auftreten in Schachbrettstimulation beobachtet werden konnte, vernachlässigbar klein.
Die Auswertung der Amplituden erbrachte im Steady-State-Verfahren ohne Filter bei MS-Patienten im Krankheitsstadium MS I bei 28% pathologisch kleine Potentiale. Somit ist dieses Resultat mit dem Ergebnis in Schachbrettstimulation vergleichbar. Die Mittelwerte betrugen bei Filterdichte D = 0 5,86µV (s=2,58µV) für das rechte Auge und 5,26µV (s=2,42µV) für das linke Auge. Bei der Verringerung der Lichtintensität zeigte sich aber, im Gegensatz zu den Ergebnissen bei den Normalpersonen, keine stetige Potentialreduktion wie das auch von McKay (1973) berichtet wird. Wir finden in unserer Arbeit einen leichten Anstieg der Potentiale von Filter D = 0 bis Filter D = 1,0 und erst ab Filter D = 1,0 bis Filter D = 3,0 tritt die erwartete Amplitudenreduktion ein. Die Ergebnisse von P1 sind mit den Resultaten von P2 und P3 identisch. Ein Vergleich zwischen Normalpersonen und Patienten macht einen signifikant größeren Amplitudenabfall der Normalpersonen zwischen Filter D = 0,3 und Filter D = 1,0 deutlich. Im folgenden Verlauf der Kurven von Filter D = 1,0 bis Filter D = 3,0 lassen die Vergleichsgruppen keine unterschiedliche Wirkung der Filter auf die Amplitudenstärke erkennen. Die großen Standardabweichungen lassen eine praktische Nutzung dieses Effektes nicht zu. Vergleichbare Arbeiten, die die Wirkung der Lichtintensität auf die Amplituden, insbesondere im Steady-State-Verfahren, genauer untersuchen, können aus der Literatur nicht zitiert werden.

Interoculare Latenzdifferenzen

Ein Vergleich der Mittelwerte der interocularen Amplitudendifferenzen zwischen Normalpersonen und MS-Patienten bringt sowohl im Schachbrettverfahren als auch bei Steady-

State-Stimulation keinen nutzbaren Effekt. Dasselbe gilt auch für die interocularen Latenzdifferenzen. Unterschiedliche Verhältnisse zwischen den Vergleichsgruppen finden wir in der Stady-State-Stimulation. Hier ist bei der Patientenpopulation im Gegensatz zu den Normalpersonen ab Filter D = 0,6 eine Zunahme der Mittelwerte der interocularen Latenzdifferenzen zu verzeichnen. Ab Filter D = 1,0 konnte ein signifikanter Unterschied in der Latenzunahme bei den Patienten gegenüber den Normalpersonen errechnet werden. Die Standardabweichungen weisen aber auf eine so große Varianz der Einzelwerte hin, daß eine praktische Nutzung dieses Verhaltens der interocularen Latenzdifferenzen nicht sinnvoll erscheint.
Es wurde kein unterschiedliches Verhalten festgestellt zwischen den Augen von MS-Patienten die bei den routienemäßigen Ableitungen mit Filter D = 0 keine auffälligen VEP-Ergebnisse aufwiesen und den Augen von MS-Patienten mit pathologisch verlängerten Latenzen oder pathologischen interoculären Differenzen.

Die in unserer Versuchsanordnung eingesetzten Filterdichten brachten in Schachbrettstimulation Latenzverzögerungen bei Normalpersonen und MS-Patienten, die mit den Latenzverzögerungen in den Arbeiten von Cant et al. (1978) und Halliday et al. (1973) vergleichbar sind. Eine signifikant unterschiedliche Beeinflussung der Vergleichsgruppen in einem der Filterbereiche konnten wir nicht beobachten. Insbesondere bewirkten die Filterdichten bis 1 log-Einheit so geringe Latenzverzögerungen bei unseren Versuchsgruppen, daß mit den großen Varianzen der Patientendaten ein klinischer Einsatz in der Diagnostik nicht sinnvoll erscheint. Die signifikant großen Latenzverzögerungen, die Cant et al. (1978) bei einigen ihrer Patienten im Krankheitsstadium von MS II und MS III mit Schachbrettstimulation im Filterbereich von D = 0,4 bis D = 1,0 gegenüber den Patienten im Krankheitsstadium von MS I erziehlte, konnte mit unserer Patientenpopulation und unserer Untersuchungsweise nicht

nachvollzogen werden. Die diagnostische Trefferquote der VEPs nahm sowohl bei der Schachbrettstimulation, wie bei der Steady-State-Stimulation mit zunehmender Filterdichte zunehmend ab. Abweichungen der Steigungskoeffizienten der Funktion des Logarithmus der Leuchtdichte und des Logarithmus der VEP-Latenz im Filterbereich von D = 0 bis D = 1,0 konnten wir im Vergleich zur Normalpopulation im Gegensatz zu Cant et al. (1978) weder an den Augen mit normaler Latenz noch an den Augen mit pathologischer Latenz bei den MS-Patienten finden. Wist et al. (1978) diagnostizierten bei 93% der MS-Patienten in ihrer Untersuchungsgruppe mittels einer modifizierten Pulfrich-Methode bei einer Filterdichte von 0,2 log-Einheiten pathologische interoculäre Latenzdifferenzen im visuellen System. Diese Ergebnisse können aber mit den Resultaten unserer Vorgehensweise nicht unbedingt verglichen werden, da unsere Messungen nicht auf der Registrierung subjektiver Empfindungen der Versuchspersonen aufgebaut waren, wie das mit der Methode von Wist et al. eingeführt wurde und mit denen offensichtlich empfindlichere Aussagen gemacht werden konnten. Die bei uns zur Auswertung der Ableitungen notwendige Einführung von Mittelwerten und Standardabweichungen brachte es mit sich, daß nur relative Aussagen über die einzelnen Meßwerte gemacht werden konnten. Ausserdem waren bei uns selbst in Filterbereichen, wo die Ergebnisse noch nicht so großen Streuungen unterlagen, wie dies in den von uns auch benutzten Filterdichten von D = 3,0 log-Einheiten der Fall gewesen war, die Varianz der Normalwerte so groß, daß praktisch keine Unterscheidung zwischen Normalpersonen und MS-Patienten gemacht werden konnte.

Amplitudenveränderungen bei Variation der Leuchtdichte des Reizmusters wurden oft in der Literatur beschrieben. Dabei kommen die Autoren einhellig zu der Ansicht, daß die Herabsetzung der Leuchtdichte eine Verringerung der Amplituden zur Folge hat (Cobb et al., 1961; Kuhnt, 1967; Bodis-Wollner et al., 1977). Dieses proportionale Verhalten von Lichtintensität und Amplitude wird in den Ergebnissen

unsere Arbeit bestätigt. Die Beobachtung, daß in der Schachbrettstimulation zunächst ein Ansteigen der Amplituden erfolgt, bevor es dann zu der Potentialreduktion kommt, wird auch in dem Ergebnis der Arbeit von Pastrnakova et al. (1977) ersichtlich.
In der Steady-State-Stimulation zeigt sich aber im Vergleich zwischen Normalpersonen und MS-Patienten eine Diskrepanz der Wirkung der Leuchtdichteänderung auf die Amplituden im Sinne einer verzögerten Reduktion der Potentiale bei den Patienten. Hierzu gibt es keine vergleichbaren Arbeiten in der Literatur, aber die These von Milner et al. (1974), daß durch die Steady-State-Stimulation eventuell andere Anteile der visuellen Informationsleitung als bei der transieten Stimulation erfaßt werden, könnte hierin eine Bestätigung finden. Jedoch ist die große Intraindividuelle und Interindividuelle Varianz der Amplituden, wie sie auch in der Literatur beschrieben wird (Aunon et al., 1976; Kayed et al., 1978; Pastrnakova 1977) und die auch wir in unserer Arbeit dokumentieren können, ein grosses Hindernis für den klinischen Einsatz zur frühen Diagnosestellung der Multiplen Sklerose. Der geringen Eignung der Amplituden für diesen Zweck wird auch dadurch Ausdruck verliehen, daß sie durch Parameter wie zB. Defokussierung (Lehmann et al., 1976a) und Visus (Halliday, 1976) verändert werden. Dadurch kann der Forderung nach gleichen Versuchsbedingungen für alle Personen für dieses empfindliche Meßverfahren nicht in vollem Umfange entsprochen werden. Ein zweiter Faktor, der die geringe Eignung der Amplituden zur Diagnose der Multiplen Sklerose anzeigt, ist die Tatsache, daß Amplitudenveränderungen selbst nach einer Retrobulbärneuritis, wenige Wochen nach Remission, wieder normale Werte erreichen können (Halliday 1972c) und somit auch hier eine geringere Zuverlässigkeit als die Latenz aufweisen.

Eine Verwendung von Neutralfiltern zur Reizlichtmodifikation als ein Hilfsmittel zur frühen Diagnostizierung

der Multiplen Sklerose durch eindeutige Veränderungen der visuell evozierten Potentiale bei Patienten mit unklarer neurologischer Symptomatik können wir auf Grund der Ergebnisse unserer Arbeit nicht empfehlen. Andererseits zeigt die Untersuchung, daß eine negative Beeinflussung der Ergebnisse visuell evozierter Potentiale bei Multiple-Sklerose-Patienten durch Variation der Leuchtdichte im Sinne von Informationsverlusten nicht auftreten.

9. Anhang

Filter-dichte	0	0,3	0,6	1,0	2,0	3,0
Latenzen	0,325	-0,325	0,825	-0,236	-0,252	1,564
Amplituden	1,305	1,252	0,015	0,592	0,263	-0,698

Tabelle 1: Student-t-Test; Vergleich des rechten und linken Auges: Testwerte t für Latenz und Amplitude in Sb-Stimulation. Grenzwert für t bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit p=5% und 19 Freiheitsgr. = 2,093

Filter	Peak	Testgröße t	Freiheitsgr.	t-Grenzwerte(p=5%)
D=0	1	2,346*	19	2,093
	2	1,436	19	2,093
	3	1,370	19	2,093
D=0,3	1	0,846	19	2,093
	2	0,212	19	2,093
	3	0,223	19	2,093
D=0,6	1	-1,228	19	2,093
	2	-0,593	19	2,093
	3	-0,403	19	2,093
D=1,0	1	1,286	18	2,101
	2	0,301	18	2,101
	3	-0,814	18	2,101
D=2,0	1	1,000	18	2,101
	2	0,428	18	2,101
	3	0,308	18	2,101
D=3,0	1	0,368	17	2,110
	2	-0,148	17	2,110
	3	1,374	17	2,110

Tabelle 2: Vergleich des rechten und linken Auges in StSt-Stimulation. Signifikante Unterschiede werden durch ein Sternchen gekennzeichnet. Bei D=1,0 und D=2,0 konnten nur 19 Probanden und bei D=3,0 nur 18 Probanden berücksichtigt werden.

Filter	Peaks	Testgröße t	Freiheitsgr.	t-Grenzwerte(p=5%)
D=0	1	-0,310	18	2,101
	2	-0,677	18	2,101
	3	0,238	18	2,101
D=0,3	1	1,003	18	2,101
	2	0,718	18	2,101
	3	-0,268	18	2,101
D=0,6	1	0,752	18	2,101
	2	-0,095	18	2,101
	3	0,601	18	2,101
D=1,0	1	0,696	18	2,101
	2	1,411	18	2,101
	3	1,969	18	2,101
D=2,0	1	-0,464	18	2,101
	2	0,759	18	2,101
	3	2,195*	18	2,101
D=3,0	1	1,205	15	2,131
	2	-0,136	15	2,131
	3	-0,347	15	2,131

Tabelle 3: Vergleich der Amplituden des rechten und linken Auges für StSt-Stimulation. Signifikante Unterschiede werden durch Sternchen gekennzeichnet. Es konnten von D=0 bis D=2,0 nur 19 Personen und für D=3,0 nur 16 Personen berücksichtigt werden.

Multiple Vergleiche nach Wilcox und Wilcoxon

Der Friedmann-Test ist eine zweifache Varianzanalyse. Der entsprechende multiple Vergleich wird nach Wilcox und Wilcoxon gerechnet. Hier ist die kritische Testzahl auf dem 5%-Niveau bei n=20 Probanden und k=6 Spalten mit 33,7 angegeben. Ein signifikanter Unterschied besteht also, wenn die errechnete Testzahl 33,7 beträgt (siehe Tabelle 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, und 4h).

Multiple Vergleiche abhängiger Stichproben nach Wilcoxon und Wilcox bei den Normalpersonen

Latenzen im Sb-Verfahren

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0		14,5	32,0	51,5 *	74,5 *	94,5 *
D=0,3			17,5	37,0 *	60,0 *	80,0 *
D=0,6				19,5	42,5	62,5 *
D=1,0					23,0	43,0
D=2,0						20,0
D=3,0						

Tabelle 4a

Latenzen im StSt-Verfahren 1.Peak

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0		15,5	27,5	49,0 *	74,0 *	92,0 *
D=0,3			12,0	33,5	58,5 *	76,5 *
D=0,6				21,5	46,5 *	64,5 *
D=1,0					25,0	43,0 *
D=2,0						18,0
D=3,0						

Tabelle 4b

Latenzen im StSt-Verfahren 2.Peak

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0		6,5	25,0	40,5 *	69,0 *	87,0 *
D=0,3			18,5	34,0 *	62,5 *	80,5 *
D=0,6				15,5	44,0 *	62,0 *
D=1,0					28,5	46,5 *
D=2,0						18,0 *
D=3,0						

Tabelle 4c

Latenzen im StSt-Verfahren 3.Peak

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0		10,5	25,5	45,5*	69,5*	86,5*
D=0,3			15,0	34,5*	59,0*	76,0*
D=0,6				19,5	44,0*	61,0*
D=1,0					24,5	41,5*
D=2,0						17,0
D=3,0						

Tabelle 4d

Multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox der Latenzen im Sb- und StSt-Verfahren. Signifikante Unterschiede auf dem 5% Niveau zwischen den Spalten von D=0 bis D=3,0 sind durch Sternchen gekennzeichnet. Die in den Kästchen stehenden Zahlen wurden als Testgrößen errechnet. Kritische Testgröße = 33,7.

Amplituden im Sb-Verfahren

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0						
D=0,3	3,0					
D=0,6	10,0	13,0				
D=1,0	5,0	8,0	5,0			
D=2,0	31,0	28,0	41,0*	36,0*		
D=3,0	48,0*	45,0*	58,0*	53,0*	17,0	

Tabelle 4e

Amplituden im StSt-Verfahren 1.Peak

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0						
D=0,3	16,0					
D=0,6	29,0	13,0				
D=1,0	40,5*	24,5	11,5			
D=2,0	58,5*	42,5*	29,5	18,0		
D=3,0	72,0*	56,0*	43,0*	31,5	13,5	

Tabelle 4f

Amplituden im StSt-Verfahren 2.Peak

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0						
D=0,3	18,3					
D=0,6	31,5	13,0				
D=1,0	43,0 *	24,5	11,5			
D=2,0	64,0 *	45,5 *	32,5	21,0		
D=3,0	83,0 *	64,5 *	51,5 *	40,0 *	19,0	

Tabelle 4g

Amplituden im StSt-Verfahren 3.Peak

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0						
D=0,3	3,0					
D=0,6	25,0	22,0				
D=1,0	37,0 *	34,0 *	12,0			
D=2,0	57,0 *	54,0 *	32,0	20,0		
D=3,0	76,0 *	73,0 *	51,0 *	39,0 *	19,0	

Tabelle 4h

Multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox der Amplituden im Sb- und StSt-Verfahren. Signifikante Unterschiede auf dem 5% Niveau zwischen den Spalten von D=0 bis D=3,0 sind durch Sterchnchen gekennzeichnet. Die in den Kästchen stehenden Zahlen wurden als Testgrößen errechnet. Kritische Testgröße = 33,7

Multiple Vergleiche abhängiger Stichproben nach Wilcoxon und Wilcox bei den MS-Patienten

Amplituden im Sb-Verfahren rechtes Auge

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0						
D=0,3	24,0					
D=0,6	39,5 *	15,5				
D=1,0	35,0	11,0	5,5			
D=2,0	6,5	30,5	46,0 *	41,0 *		
D=3,0	14,5	38,5 *	54,0 *	49,5 *	8,0	

Tabelle 5a

Amplituden im Sb-Verfahren linkes Auge

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0						
D=0,3	20,5					
D=0,6	23,5	3,0				
D=1,0	35,5	15,0	12,0			
D=2,0	4,5	16,0	19,0	31,0		
D=3,0	30,0	50,5 *	53,5 *	65,5 *	34,5	

Tabelle 5b

Amplituden im StSt-Verfahren 1.Peak rechtes Auge

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0						
D=0,3	4,0					
D=0,6	1,5	2,5				
D=1,0	5,0	1,0	3,5			
D=2,0	10,0	14,0	11,0	15,0		
D=3,0	51,5 *	55,5 *	53,0 *	56,5 *	41,5 *	

Tabelle 5c

Amplituden im StSt-Verfahren 1.Peak linkes Auge

	D=0	D=0,3	D=0,6	D=1,0	D=2,0	D=3,0
D=0						
D=0,3	23,0					
D=0,6	8,0	15,0				
D=1,0	11,0	12,0	3,0			
D=2,0	17,5	40,5*	25,5	28,5		
D=3,0	27,5	50,5*	35,5	38,5*	10,0	

Tabelle 5d

Tabelle 5a-5d: Multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox der Amplituden im Sb-und StSt-Verfahren (1.Peak) des rechten und des linken Auges. Signifikante Unterschiede auf dem 5%-Niveau zwischen den Spalten von D=0 bis D=3,0 sind durch Sternchen gekennzeichnet. Die in den Kästchen stehenden Zahlen wurden als Testgrössen errechnet. Die kritische Testgröße bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% beträgt 36,2.

10. ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem psychophysische Experimente nahelegen, daß schon bei geringen Leuchtdichteänderungen die interokulären Latenzdifferenzen bei Multipler Sklerose (MS) beträchtlich zunehmen, sollte hier der Einfluß von Leuchtdichteänderungen auf die diagnostische Trefferrate der visuell evozierten Potentiale (VEP) bei der Multiplen Sklerose untersucht werden. Wir variierten zunächst bei 20 gesunden Versuchspersonen die Lichtintensität über drei logarithmische Einheiten (Leuchtdichte 36,25 cd/m^2 bis 0,036 cd/m^2) und werteten die Veränderungen der VEP-Latenz (P 100) und der VEP-Amplitude aus. Sowohl bei den 23 Patienten mit Multipler Sklerose wie bei den gesunden Personen zeigte die VEP-Latenz eine lineare logarithmische Abhängigkeit von der Leuchtdichte. Bei abnehmender Leuchtdichte nahm die VEP-Latenz zu. Da die Streuungen der VEP-Latenz mit abnehmender Leuchtdichte größer werden, nimmt die Trefferquote der VEP bei abnehmender Leuchtdichte zunehmend ab. Die Regressionskoeffizienten der Funktion der VEP-Latenz gegen Leuchtdichte unterschieden sich bei den MS-Kranken nicht von denen bei Gesunden. Der Verlauf der VEP-Amplituden, die in der Regel bei der Schachbrettstimulation ab einer Leuchtdichteänderung von einer logarithmischen Einheit abnehmen, zeigten zwischen Gesunden und MS-Patienten keinen signifikanten Unterschied. Bestehende interokuläre Latenzdifferenzen wurden bei den MS-Patienten mit abnehmender Leuchtdichte häufiger; bei hohen Steuungen sind diese Ergebnisse aber nicht diagnostisch verwertbar. Da die Trefferquote der VEP bei abnehmender Leuchtdichte abnimmt, muß diese Variable in der Klinik besonders beachtet werden.

11. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, W.L., ARDEN, G.B., BEHRMANN, J.: Responses of human visual cortex following excitation of peripheral retinal rods. - Some applications in the clinical diagnosis of functional and organic visual defects. Brit. J. Ophthal. 53, 439-452 (1969)

ADRIAN, E.D., MATTHEWS, B.H.C.: The Berger rhythm: Potential changes from the occipital lobes in man. Brain 57, 356 (1934)

ARDEN, G.B.: The visual evoked response in ophthalmology. Proc. roy. Soc. Med. 66, 1037-1043 (1973)

ARDEN, G.D., LEWIS, D.R.H.: The pattern visual evoked response in the assesement of visual acuity. Trans. ophtal. Soc. U.K. 93, 39-48 (1973)

ARDEN, G.B., FAULKNER, D.J., MAIR, C.: A versatile television pattern generator for visual evoked potentials. In: Visual evoked potentials in man pp. 90-109. Herausgegeben von J.E. Desmedt. Clarendon Press: Oxford (1977)

ASSELMAN, P., CHADWICK, D.W., MARSDEN, D.C.: Visual evoked responses in the diagnosis and managment of patients suspected of multiple sclerosis. Brain 98, 261-282 (1975)

AUNON, J.I., CANTOR, F.K.: VEP and AEP variability: interlaboratory vs. interlaboratory and intersession vs. interasession variability. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 42, 705-708 (1977)

BARRETT, G., BLUMHARDT, L., HALLIDAY, A.M., HALLIDAY, E., KRISS, A.: A paradox in the lateralisation of the visual evoked response.
Nature 261, 253-255 (1976)

BEHRMAN, J.: The visual evoked response in hysterical amblyopia.
Brit. J. Ophtal. 53, 839-845 (1969)

BEHRMAN, J., HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I.: Visual evoked responses to flash and pattern in patients with retrobulbar neuritis.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 33, 445 (1972)

BERGAMINI, L., BERGAMASCO, B., MOBELLI, A., GANGIGLIO, G.: Visual evoked potentials in subjects with congenital aniridia.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 19, 394-397 (1965)

BERGER, H.: Über das Elektroencephalogramm des Menschen.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 87, 527-570 (1929)

BLUMHARDT, L.D., BARRETT, G., HALLIDAY, A.M.: The assymmetrical visual evoked potential to pattern reversal in one half-field and its significance for the analysis of visual field defects.
Brit. J. Ophthal. 61, 456-461 (1977a)

BLUMHARDT, L.D., BARRETT, G., HALLIDAY, A.M., KRISS, A.: The contralateral negativity of the half-field response and its association with central scotoma.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 43, 286 (1977b)

BLUMHARDT, L.D., BARRETT, G., HALLIDAY, A.M., KRISS, A.: The effect of experimental scotoma on the ipsilateral and contralateral responses to pattern-reversal in one half-field.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 45, 376-392 (1978)

BODIS-WOLLNER, I.: Recovery from cerebral blindness: evoked potential and psychophysical measurements. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 42, 178-184 (1977)

BODIS-WOLLNER, I.; HENDLEY, C.D.: Relation of evoked potentials to pattern and local luminance detectors in the human visual system in : Visual evoked potentials in man. Edited by J. E. Desmedt. Clarendon Press Oxford (1977)

BORNSTEIN, Y.: The pattern evoked responses (VER) in optic neuritis. Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 197, 101-106 (1975)

BORTZ, J.: Lehrbuch der Statistik. 1. Aufl. Berlin Heidelberg New York 1977

CANT. B.R., HUME, A.L., SHAW, N.A.: Effects of luminance on the pattern visual evoked potential in multiple sclerosis. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 45, 496-504 (1978)

CARSWELL, R.: Pathological anatomy. Illustrations of the elementary forms of disease. Kap.: Atrophy, PL. 4, F 4 Longman, Orme, Brown, Green and Longman - London 1838

CELESIA, G.G., DALY, R.F.: Effects of aging on visual evoked responses. Arch. Neurol. 34, 403-407 (1977)

CHARCOT, J.M.: Une observation de sclérose des cordons lateraux de la modelle épinière chez une femme hysterique atteinte de contracture permanente des quatre membres. Gaz. hebd. med. Paris 2. sér. 2 109 (1865)

COBB, W.A., MORTON, H.B.: The human retinogramm in response to high intensity flashes.
Electroenceph. clin. Neurophys. 4, 547-556 (1952)

COBB, W.A., DAWSON, G.D.: The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes.
J. Physiol. (Lond.) 152, 108-121 (1960)

COBB, W.A., MORTON, H.B., ETTLINGER, G.: Cerebral potentials evoked by pattern reversal and their suppression in visual rivalry.
Nature 216, 1123-1125 (1967)

CREUTZFELD, O.D., KUHNT, U.: The visual evoked potential physiological developmental and clinical aspects.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.26, 29-41 (1967)

CRUIKSHANK, R.M.: Human occipital brain potentials as affected by intensity-duration variables of visual stimulation.
J. exp. Psychol. 21, 625-641 (1937)

CRUVEILHIER, J.: Atlas d'anatomie pathalogique 1835-1842

DAWSON, G.D. A summation technique for the detection of small evoked potentials.
Electroenceph. clin. Neurophys. 6, 65-84 (1954)

DE VOE, R.G., RIBBS, H., VAUGHAN, H.G. jr.: Cortical responses to stimulation of the human fovea.
Vision Res. 8, 135-147 (1968)

DIAMOND, A.L.: Latency of the steady state visual evoked potential.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 42, 125-127 (1977)

DIENER, H.Ch.: Methodik und klinische Anwendung visuell evozierter Potentiale in der Neurologie. In Druck in: Nervenarzt (1980)

DUWAER, A.L., SPEKREIJSE, H.: Latency of luminance evoked potentials in multiplen sclerosis patients. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 45, 244-258 (1978)

EISENHART, M., SYMMES, D.: Effect of eye blink on the visual evoked response in children. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 31, 71-75 (1971)

ELLENBERGER, C. jr., PETRO, D.J., ZIEGLER, S.B.: The visually evoked potential in Huntington disease. Neurology (Minneap.) 28, 95-97 (1978)

FEINSOD, M., HOYT, W.F., WILSON, W.B., SPIRE, J.B.: Visually evoked response. Arch. Ophtal. 94, 237-240 (1976)

FENWICK, P.B., TURNER, C.: Relationship between amplitude of pattern displacement and visual evoked potentials. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 43, 74-78 (1977)

FUJIMURA, K., TSUCHIDA, Y., MORITA, Y., JACOBSON, J.: Application of visually evoked response near the threshold of vision to objective measure incuts of darkadaptation. Am. J. Ophthalmol. 75, 141-150 (1975)

GALVIN, R.J., REGAN, D., HERON, J.R.: A possible means of monitoring the progress of demyelination in multiple scleroses: effect of body temperature on visual perception of double light flashes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 39, 861-865 (1976)

GRACIA-AUSTT, E., VANZULLI, A., BAGACZ, J., RODRIGUCZ-BARRIOS,K.: Effects of attention and inattention upon visual evoked response.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 17, 136-149 (1964)

HALLIDAY, A.M., MICHAEL, W.F.: Changes in pattern-evoked responses in man associated with the visual field.
J. Physiol. (Lond.) 208, 499-513 (1970)

HALLIDAY, A.M.: Evoked responses in organic and functional sensory loss.
In: A. Fessard, G. Lelord (eds.): Activités évoquées et leur conditionement chez l'homme normal et en pathologie mentale. Paris Editions Inserm 1972 a pp. 189-212

HALLIDAY, A.M.: Spatial contrast evoked potentials: clinical applications.
Trace 6, 94-99 (1972 b)

HALLIDAY, A.M.: Visually evoked responses in optic nerve disease.
Trans. ophtal. Soc. U.K. 96, 372-376 (1976)

HALLIDAY, A.M.: Clinical applications of evoked potentials.
In: W.B. Matthews, G.H. Glaser (eds.): Recent advances in clinical neurology. Number 2. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York 1978

HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: Delayed visual evoked responses in optic neuritis.
Lancet 1, 982-985 (1972)

HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: Visual evoked response in diagnoses of multiplen sclerosis.
Brit. med. J. 4, 661-664 (1973 a)

HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: Delayed pattern evoked responses in optic neuritis in relation to visual acuity.
Trans. ophtal. Soc. U.K. 93, 315-324 (1973 b)

HARTER, M.R., WHITE, C.T.: Effects of contour sharpness and check-size on visually evoked cortical potentials.
Vision Res. 8, 701-711 (1968)

HARTER, M.R.: Evoked cortical responses to checkerboard patterns: effect of check-size as a function of retinal eccentricity.
Vision Res. 10, 1365-1376 (1970)

HENNERICI, M., WENZEL, D., FREUND, H.-J.: The comparison of small-size rectangle and checkerboard stimulation for patients suspected of multiple sclerosis.
Brain 100, 119-136 (1977)

HERON, J.R., REGAN, D., MILNER, B.A.: Delay in visual perception in unilateral optic atrophy after retrobulbar neuritis.
Brain 97, 69-78 (1974)

HOLDER, G.E., JONES, I.A., HARDING, G.F.A.: A quantitative investigation into the effects of carbamazepine, diazepam and quinalbarbitone on the EEG and visual evoked potential in man.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 39, 430 (1975)

HOLDER, G.E.: The effects of chiasmal compression on the pattern visual evoked potential.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 45, 278-280 (1978)

HUBER, Ch.: Klinische Anwendung visuell evozierter Potentiale der Sehrinde.
Akt. Neurol. 4, 211-225 (1978)

KAYED, K., ROSJO, O., KASS, B.: Practical application of patterned visual evoked responses in multiplen sclerosis.
Acta neurol. scand. 57, 317-324 (1978)

KELSEY, J.H.: The assessment of visual acuity using the visually evoked potentials.
Trans. ophtal. Soc. U.K. 93, 19-21 (1973)

KINNEY, J.A.S., MC KAY, C.L., MENSCH, A.J., LURIA, S.M.: Techniques for analysing differences in VER's: colored and patterned stimuli.
Vision Res. 12, 1733-1747 (1972)

KUHNT, U.: Visuelle Reaktionspotentiale an Menschen und Katzen in Abhängigkeit von der Intensität.
Pflügers Arch. 298, 82-104 (1967)

LAUE, H.: Die Latenzzeit (retino-occipital) beim Menschen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht.
Graef. Arch. Ophth. 163, 337-347 (1961)

LAZARUS, G.M.: The visual evoked potential - a discussion of its morphology, function, as well as recording and averaging techniques - III.
J. Am. optom. Assoc. 45, 946-951 (1974 a)

LAZARUS, G.M.: A clinical application of the visual evoked potential in the diagnosis of ophtalmic and neuro-ophtalmic pathology - organic and functional lesions - IV.
J. Am. optom. Assoc. 45, 1056-1063 (1974 b)

LEHMANN, D., MIR, Z.: Methodik und Auswertung visuell evozierter EEG-Potentiale bei Verdacht auf Multiple Sklerose.
J. Neurol. 213, 97-103 (1976 a)

LEHMANN, D., MELES, H.P., MIR, Z.: Scalp field maps of averaged EEG potentials evoked by checkerboard inversion.
Biomed. Tech. (Berlin) 21, 117-118 (1976 b)

LEHMANN, D., MELES, H.P., MIR, Z.: Average multichannel EEG potential fields evoked from upper and lower hemi-retina: latency differences.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 43, 725-731 (1977)

LEHMANN, D., SKRANDIES, W.: Multichannel evoked potential fields show diffent properties of human upper and lower hemi-retina systems.
Exp. Brain Res. 35, 151-159 (1979)

LESLIE, J., DORFMANN, M.D., KENNETH, L., CUMMINS, M.S.: Pattern-reversal visual evoked potentiales in late-onset progressive multiple sclerosis.
Elektromyogr. clin. Neurophysiol. 19, 89-94 (1979)

LOWITZSCH, K., KUHNT, U., SAKMANN, Ch., MAURER, K., HOPF, H.C., SCHOTT, D., THÄTER, K.: Visual pattern evoked responses and blink reflexes in assessment of MS diagnosis.
J. Neurol. 213, 17-32 (1976)

MARBURG, O.: Handbuch für Neurologie von Bumke-Foerster Berlin 1936 S. 546-567, 609-614, 659-693.

MASTAGLIA, F.L., BLACK, J.L., COLLINS, D.W.K.: Visual and spinal evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis
Brit. med. J. 2, 732 (1976 a)

MASTAGLIA, F.L., BLACK, J.L., COLLINS, D.W.K.: Evoked potentials in the diagnosis of neurological disorders.
Proc. Aust. Assoc. Neurol. 13, 15-23 (1976 b)

MASTAGLIA, F.L., BLACK, J.L., CALA, L.A., COLLINS, D.W.K.: evoked potentials, saccadic velocities and computerised tomography in the diagnosis of multiple sclerosis.
Brit. med. J. 1, 1315-1317 (1977)

MATTHEWS, W.B., SMALL, D.G., SMALL, M., POUNTNEY, E.: Pattern reversal evoked visual potential in the diagnosis of multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 40, 1009-1014 (1977)

MATTHEWS, W.B., SMALL, D.G.: Serial recording of visual and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis.
J. neurol. Sci. 40, 11-21 (1979)

MATTHEWS, W.B., READ, D.J., POUNTNEY, E.: Effect of raising body temperature on visual and somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat. 42, 250-255 (1979 b)

MC ALPINE, D., LUMSDEN, C.E., ACHESON, E.D.: Multiple sclerosis: a reappraisal. 2nd edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1972

MC DONALD, W.I.: Pathophysiology in multiple sclerosis. Brain 97, 179-196 (1974)

MC KAY, D.M.: Evoked brain potentials as indicators of sensory information processing.
Neurosc. Res. Prog. Bull. 7, 1-271 (1969)

MC KAY, D.M., JEFFEREYS, D.A.: Visually evoked potentials and visual perception in man.
In: R. Jung (ed.): Handbook of sensory physiology. Vol. VII/3 B,1973, pp. 647-678

MC KAY, C.L., KINNEY, J.A.S.: Similarities between the cortical extracted pattern response with bipolar and monopolar recordings.
Vision Res. 16, 1510-1512 (1976)

MICHAEL, W.F., HALLIDAY, A.M.: Differences between the occipital distribution of upper and lower field pattern - evoked responses in man.
Brain Res. 32, 311-324 (1971)

MILNER, B.A., REGAN, D, HERON, J.R.: Theoretical models of the generation of steady-state evoked potentials, their relation to neuroanatomy and their relevance to certain clinical problems.
Advanc. exp. Med. Biol. 24, 157-169 (1972)

MILNER, B.A., REGAN, D., HERON, J.R.: Differential diagnosis of multiple sclerose by visual evoked potential recording.
Brain 97, 755-772 (1974)

MONNIER, M.: Retinal, cortical and motor response to photopic stimulation in man. Retino-cortical time and optomotor integration time.
J. Neurophysiol. 15, 469-486 (1952)

MÜLLER, W.: Beitrag zur Messung der Corticalzeit.
Graef. Arch. Ophthal. 163, 464-480 (1961)

NAMEROW, N.S., ENNS, N.: Visual evoked responses in patients with multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35, 829-833 (1972)

PARRY-JONES, N.O., FENWICK, P.: Coloured pattern displacement and VEP amplitude.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 46, 49-57 (1979)

PASTRNAKOVA, I., PEREGRIN, J.: The intensity-dependent changes of the visual evoked responses in man to patterned and blank stimulation.
Pflügers Arch. 370, 195-199 (1977)

POECK, K.: Neurologie, V.Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1978 S. 261.

REGAN, D.: Chromatic adaption and steady-state evoked potentials.
Vision Res. 8, 149-158 (1968)

REGAN, D.: Evoked potentials. Chapman and Hall, London 1972

REGAN, D.: Latencies of evoked potentials to flicker and pattern speedily estimated by simultaneons stimulation method.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 40, 654-660 (1976)

REGAN, D.: Fourier analysis of evoked potentials; some methods based on Fourier analysis.
In: J.E. Desmedt (ed.): Visual evoked potentials in man: new developments.
Clarendon Press, Oxford 1977, pp. 110-117

REGAN, D., MILNER, B.A., HERON, J.R.: Delayed visual perception and delayed visual evoked potentials in the spinal form of multiple sclerosis and retrobulbarneuritis.
Brain 99, 43-66 (1976)

RICHEY, E.T., KOOI, K.A., TOURTELLOTTE, W.W.: Visually evoked responses in multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34, 275-280 (1971)

ROSSINI, P.M., PIRCHIO, M., SOLLAZZO, D., CALTAGIRONE, C.: Foveal versus peripheral retinal responses: A new analysis for early diagnosis of multiple sclerosis.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 47, 515-523 (1979)

RUSHTON, D.: Use of the Pulfrich pendulum for detecting abnormal delay in the visual pathway in multiple sclerosis.
Brain 98, 283-296 (1975)

SHAGASS, C., AMADEO, M., ROEMER, R.A.: Spatial distribution of potentials evoked by half-field pattern-reversal and pattern-onset stimuli.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 41, 609-622 (1976)

SHIPLEY, T., JONES, R.W., FRY, A.: Evoked visual potentials and human color vision.
Science 150, 1162-1164 (1965)

SIEGFRIED, J.B.: The effects of checkerboard pattern check size on the VECP.
Bull. psychonom. Soc. 6, 306-308 (1975)

SPEKREIJSE, H.: Analysis of EEG responses to diffuse and patterned light in the human. (Thesis). The Hague: D.W. Junk 1966

SPEKREIJSE, H.: Maturation of contrast EP's and development of visual resolution.
Arch. ital. Biol. 116, 358-369 (1978)

SPEKREIJSE, H., ESTEVEZ, O., REITS, D.: Visual evoked potentials and the physiological analysis of visual processes in man.
In: J.E. Desmedt (ed.): Visual evoked potentials in man: new developments.
Clarendon Press, Oxford 1977, pp.16-89

STRAUB, W., BAERWALD, C.: Über den Einfluß von Artefakten auf visuell evozierte Potentiale.
Klin. Mbl. Augenheilk. 170, 884-890 (1977)

TROJABORG, W., JORGENSEN, E.O.: Evoked cortical potentials in patients with "isoelectric" EEG's.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 35, 301-309 (1973)

TROJABORG, W., PETERSEN, E.: Visual and somatosensory evoked cortical potentials in multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatr. 42, 323-330 (1979)

VAUGHAN, H.G. Jr.: The perceptual and physiologic significance of visual evoked response recorded from the scalp in man. Clinical Electroretinography. Proceedings of the Third International Symposium (H.M. Burian and I.H. Jacobson. eds.)
pp. 203-223 London : Pergamon Press 1964

WEINMANN, H., CREUTZFELDT, O., HEYDE, G.: Die Entwicklung der visuellen Reizantwort bei Kindern.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 207, 323-341 (1965)

WHITE, C.T.: Evoked cortical responses and pattern stimuli.
Am. Psychol. 24, 211-214 (1969)

WILDBERGER, H.: Retrobulbärneuritis und visuell evozierte Potentiale.
Klin. Mbl. Augenheilk. 168, 98-100 (1976)

WIST, E.R., HENNERICI, M., DICHGANS, J.: The Pulfrich spatial frequency phenomenon: a psychophysical method competitive to visual evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41, 1069-1077 (1978)

Lebenslauf

Ich, Willy Koch, bin am 11. 10. 1950 in Waiblingen geboren als Sohn des Wilhelm Koch und Babette Koch (geb. Pflanz).

1957 - 1965	Besuch der Volksschule in Endersbach.
1965 - 1968	Lehre als Elektromechaniker bei der Firma AEG.
1968 - 1970	Besuch der Berufsaufbauschule in Stuttgart.
1971 - 1974	Besuch des Friedrich-Eugen-Gymnasiums in Stuttgart mit Abschluss der Reifeprüfung.
1974 - 1976	Arbeitsanstellung im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Winnenden als Krankenpflegehelfer.
1976	Beginn des Studiums der Medizin an der Universität Tübingen.
28. 4. 1982	Abschluss des Medizinstudiums mit dem mündlichen Teil des 3. Abschnittes des Staatsexamens.